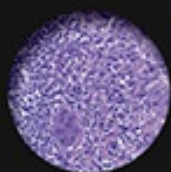
Robbins

PATOLOGIA BÁSICA

TRADUÇÃO DA
10ª EDIÇÃO

KUMAR
ABBAS
ASTER

Robbins Patologia Básica

DÉCIMA EDIÇÃO

Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath

Alice Hogge e Arthur A. Baer Distinguished Service Professor of Pathology
Biological Sciences Division and The Pritzker Medical School
University of Chicago
Chicago, Illinois

Abul K. Abbas, MBBS

Distinguished Professor and Chair
Department of Pathology
University of California, San Francisco
São Francisco, California

Jon C. Aster, MD, PhD

Professor of Pathology
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

ARTISTA James A. Perkins, MS, MFA

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Sumário

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Copyright

© 2018 Elsevier Editora Ltda.
Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998. Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.
ISBN: 978-85-352-8835-3
ISBN versão eletrônica: 978-85-352-8855-1

ROBBINS BASIC PATHOLOGY, TENTH EDITION
Copyright © 2018 by Elsevier Inc. All rights reserved.
Previous editions copyrighted 2013, 2007, 2003, 1997, 1992, 1987, 1981, 1976, and 1971

This translation of Robbins Basic Pathology, Tenth Edition, by Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath, Abul K. Abbas, MBBS and Jon C. Aster, MD, PhD was undertaken by Elsevier Editora Ltda. and is published by arrangement with Elsevier Inc.

Esta tradução de Robbins Basic Pathology, Tenth Edition, de Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath, Abul K. Abbas, MBBS and Jon C. Aster, MD, PhD foi produzida por Elsevier Editora Ltda. e publicada em conjunto com Elsevier Inc.
ISBN: 978-0-323-35317-5

Capa
Studio Creamcrackers

Editoração Eletrônica
******ebook converter DEMO Watermarks*******

Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.
Conhecimento sem Fronteiras

Rua da Assembléia, n° 100 – 6° andar
20011-904 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, n° 753 – 8° andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Esta tradução foi produzida por Elsevier Brasil Ltda. sob sua exclusiva responsabilidade. Médicos e pesquisadores devem sempre fundamentar-se em sua experiência e no próprio conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos nesta publicação. Devido ao rápido avanço nas ciências médicas, particularmente, os diagnósticos e a posologia de medicamentos precisam ser verificados de maneira independente. Para todos os efeitos legais, a Editora, os autores, os editores ou colaboradores relacionados a esta tradução não assumem responsabilidade por qualquer dano/ou prejuízo causado a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade pelo produto, negligência ou outros, ou advindos de qualquer uso ou aplicação de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no conteúdo aqui publicado.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

K98r
10. ed.

Kumar, Vinay
Robbins patologia básica/Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster; [tradução Tatiana Ferreira Robaina] ... [et al.] - 10. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2018.
: il.

Tradução de: Robbins basic pathology
Inclui índice
ISBN 978-85-352-8835-3
1. Patologia. I. Abbas, Abul K. II. Aster, Jon C. III. Robaina, Tatiana Ferreira. IV. Título.

18-48581 CDD: 616.07
CDU: 616

Meri Gleice Rodrigues de Souza - Bibliotecária CRB-7/6439

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tradução e Revisão Científica

Tradução

TATIANA FERREIRA ROBAINA

Doutora em Ciências (Microbiologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)
Especialista em Estomatologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Cirurgiã-dentista pela Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

DÉBORA DOS SANTOS TAVARES

Doutora em Ciências e Engenharia dos Materiais (Biomateriais) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

TAIANA CAMPOS LEITE

Especialista em Estomatologia e em Dentística pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre em Patologia Humana pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

MARCELLA DE MELO SILVA

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Graduada em Psicologia pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ)
Especializada em Tradução pelo Curso de Tradutores Daniel Brilhante de Brito

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Revisão científica

IZABELA FERREIRA GONTIJO DE AMORIM

Médica Veterinária graduada pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Mestre em Medicina Veterinária, área de concentração Medicina e Cirurgia Veterinárias pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Doutora em Ciências, área de concentração Patologia Geral, pela Escola de Medicina da pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Pós-Doutorado do Laboratório de Patologia das Leishmanioses (LPL) do Departamento de Patologia do Instituto de Ciência Biológicas pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Professora titular da disciplina Patologia Geral da Escola de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS/BH) e do Instituto de Ciências Biológicas e Saúde (ICBS) do Centro Universitário UNA, BH.

SÍLVIA CATARINA SALGADO OLORIS

Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade de São Paulo (USP)
Mestrado e Doutorado em Patologia Experimental e Comparada pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia pela Universidade de São Paulo (USP)
Pós-Doutorado em Imunologia pela Universidade do Colorado, EUA.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Dedicatória

Dedicado a

Nossos Netos

Kiera, Nikhil e Kavi

E Nossos Filhos

Jonathan e Rehana Abbas

Michael e Meghan Aster

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Colaboradores

Anthony Chang MD, Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Lora Hedrick Ellenson MD, Professor and Chief of Gynecologic Pathology
Department of Pathology and Laboratory Medicine
Weill Cornell Medicine–New York Presbyterian Hospital
New York, New York

Jonathan I. Epstein MD, Professor
Departments of Pathology, Urology, and Oncology
The Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland

Karen M. Frank MD, PhD, D(ABMM), Chief of Microbiology Service
Department of Laboratory Medicine
Clinical Center
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Matthew P. Frosch MD, PhD, Lawrence J. Henderson Associate Professor
Department of Pathology
Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Andrew Horvai MD, PhD, Clinical Professor
Department of Pathology

******ebook converter DEMO Watermarks*******

University of California, San Francisco
San Francisco, California

Aliya N. Husain MBBS, Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Zoltan G. Laszik MD, PhD, Professor of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Alexander J. Lazar MD, PhD, Professor
Departments of Pathology, Genomic Medicine, and Translational Molecular Pathology
The University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Susan C. Lester MD, PhD, Assistant Professor and Chief of Breast Pathology Services
Department of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Mark W. Lingen DDS, PhD, FRCPath, Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Tamara L. Lotan MD, Associate Professor of Pathology
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

Anirban Maitra MBBS, Professor
Pathology and Translational Molecular Pathology
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

Alexander J. McAdam MD, PhD, Associate Professor of Pathology

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Department of Pathology
Harvard Medical School
Medical Director
Clinical Microbiology Laboratory
Boston Children's Hospital
Boston, Massachusetts

Richard N. Mitchell MD, PhD, Lawrence J. Henderson Professor of Pathology
Member of the Harvard/MIT Health Sciences and Technology Faculty
Department of Pathology
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Peter Pytel MD, Professor
Department of Pathology
University of Chicago
Chicago, Illinois

Neil D. Theise MD, Professor
Department of Pathology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York

Jerrold R. Turner MD, PhD, Departments of Pathology and Medicine (GI)
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Consultores Clínicos

Harold J. Burstein MD, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Doenças da Mama

Vanja Douglas MD, University of California, San Francisco
São Francisco, Califórnia
Doenças do Sistema Nervoso Central

Hilary J. Goldberg MD, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Doenças do Pulmão

Ira Hanan MD, University of Chicago
Chicago, Illinois
Doenças do Trato Gastrointestinal

Cadence Kim MD, Urologic Associates
Filadélfia, Pennsylvania
Doenças do Sistema Genital Masculino

Anne LaCase MD, Dana Farber Cancer Institute and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Doenças dos Sistemas Hematopoético e Linfoide

Joyce Liu MD, MPH, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Doenças do Trato Genital Feminino

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Graham McMahon MD, MMSC, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Doenças do Sistema Endócrino

Meyeon Park MD, University of California, San Francisco
San Francisco, California
Doenças do Rim

Anna E. Rutherford MD, MPH, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Doenças do Fígado

Matthew J. Sorrentino MD, University of Chicago
Chicago, Illinois
Doenças dos Vasos Sanguíneos e Doenças do Coração

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Prefácio

A 10ª edição é um marco importante na vida de um livro-texto. Esta ocasião é um momento propício para rememorarmos as origens de *Patologia Básica*, que são resumidas de forma mais adequada ao citarmos Stanley Robbins, no prefácio da primeira edição (1971):

"Tanto nos livros quanto nos homens, pode-se observar que em seu interior há sempre uma nova versão que anseia por se libertar. Em certo sentido, este livro mantém tal relação com seu progenitor mais substancial, *Robbins Fundamentos de Patologia*. Ele surgiu da compreensão do dilema do estudante moderno de medicina. À medida que o currículo se reestruturou e passou a colocar mais ênfase na experiência clínica, o tempo de leitura, consequentemente, ficou reduzido... Ao escrever este livro, lesões raras e esotéricas são omitidas sem desculpas, e aquelas infrequentes ou triviais são descritas apenas de modo breve. Entretanto, acreditamos ser importante considerar, de forma completa, as principais entidades patológicas."

Embora os objetivos do "bebê Robbins" permaneçam fiéis à visão de Stanley Robbins, esta edição foi revisada com base em alguns princípios.

- Em primeiro lugar, é óbvio que uma compreensão dos mecanismos patológicos baseia-se, mais do que nunca, em um sólido alicerce de ciência básica. Tendo isso em mente, buscamos constantemente entremear biologia celular e molecular básica, sempre relevante, nas seções sobre fisiopatologia em vários capítulos. *Nesta edição, demos um passo adiante e apresentamos um novo capítulo – "A Célula como Unidade de Saúde e de Doença" – no início do livro*. Neste capítulo,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tentamos condensar aspectos da biologia celular e molecular que acreditamos serem úteis na preparação dos leitores para discussões sobre doenças específicas. Trata-se, em essência, de um curso de atualização em biologia celular.
- Em segundo lugar, como professores, estamos perfeitamente conscientes de que os estudantes de medicina se sentem sobrecarregados com o rápido crescimento das informações sobre a base molecular das doenças. Portanto, excluímos esses novos "avanços" feitos no laboratório, mas que ainda não chegaram à beira do leito. Assim, por exemplo, os medicamentos desenvolvidos para atuar em mutações cancerígenas e que ainda estão sendo submetidos a ensaios clínicos não foram discutidos, exceto naqueles raros casos em que a evidência da eficácia está disponível. Da mesma forma, em distúrbios geneticamente heterogêneos, nos concentramos nas mutações mais comuns, sem fornecer um catálogo de todos os genes e polimorfismos envolvidos. Assim, tentamos equilibrar as discussões sobre o avanço nas ciências com as necessidades dos alunos nos estágios iniciais de suas carreiras. Esse esforço nos obrigou a ler cada capítulo como se tivesse sido reescrito e, em muitos casos, a eliminar partes do texto da edição anterior. Nossa esperança é que essas mudanças aliviem um pouco os estudantes e que esta 10ª edição seja vista como um livro atualizado, porém simples de ser compreendido.
- Em terceiro lugar, como as ilustrações facilitam a compreensão de conceitos difíceis, tais como o controle do ciclo celular e as ações dos genes do câncer, a arte foi significativamente revisada e aprimorada pela profundidade, de forma que as figuras em quatro cores sejam vistas em três dimensões.
- Por fim, acrescentamos um conselho de consultores clínicos para nos ajudar a manter o conteúdo clínico preciso e atualizado.

Como uma "ferramenta" adicional para ajudar os estudantes a se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

concentrarem nos princípios básicos, continuamos a fazer uso de quadros de Resumo projetados para fornecer as mensagens principais. Eles foram mantidos sob o risco de adicionar algumas páginas extras ao livro, pois os estudantes nos disseram que os consideram úteis.

Embora tenhamos entrado na era genômica, os instrumentos de análise macroscópica e microscópica, que se tornaram consagrados pelo tempo, continuam a ser úteis, e as alterações morfológicas são ressaltadas para uma pronta referência. A forte ênfase nas correlações clinicopatológicas foi mantida e, sempre que possível, o impacto da patologia molecular na prática da medicina foi destacado. Estamos satisfeitos por isso ter sido feito sem que fosse preciso acrescentar um "volume" significativo no texto.

Continuamos a acreditar firmemente que a clareza da escrita e o uso adequado da linguagem melhoram a compreensão e facilitam o processo de aprendizagem. Aqueles familiarizados com as edições anteriores perceberão uma reorganização significativa do texto em muitos capítulos para melhorar o fluxo de informações e torná-lo mais lógico.

Para nós, é um privilégio editar este livro, e percebemos a enorme confiança que estudantes e professores de patologia depositam em nós. Continuamos cientes dessa responsabilidade e esperamos que esta edição seja digna da tradição das anteriores e, possivelmente, a torne ainda melhor.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Agradecimentos

Qualquer grande esforço deste tipo não pode ser concluído sem a ajuda de muitos indivíduos. Agradecemos aos colaboradores dos vários capítulos. Muitos são veteranos do irmão mais velho deste texto, o chamado “Grande Robbins”, e estão listados no sumário. A cada um deles, um agradecimento especial. Além disso, também somos imensamente gratos aos nossos consultores clínicos por sua contribuição. Eles estão listados separadamente após os nomes dos colaboradores. Temos a sorte de continuar nossa colaboração com Jim Perkins, cujas ilustrações dão vida a ideias abstratas e esclarecem conceitos difíceis, e damos as boas-vindas aos membros do nosso conselho consultivo clínico que leram vários capítulos para verificar a precisão e adequação do conteúdo clínico; eles estão listados em uma página separada. Nossas assistentes, Trinh Nu e Thelma Wright, de Chicago, Ana Narvaez de São Francisco, e Muriel Goutas, de Boston, merecem nossa gratidão pela coordenação das tarefas.

Muitos colegas aprimoraram o texto com críticas úteis em suas áreas de interesse. Entre estes estão o Dr. Rick Aster, que forneceu “notícias de última hora” na área da ciência das mudanças climáticas. Muitos outros ofereceram críticas em vários capítulos; os Drs. Jerry Turner, Jeremy Segal, Nicole Cipriani e Alex Gallan da Universidade de Chicago são alguns deles. Outros nos forneceram pérolas fotográficas de suas coleções pessoais; a eles, agradecemos individualmente nos créditos por sua(s) contribuição(ões). Por quaisquer omissões involuntárias, pedimos desculpas.

Muitos na Elsevier merecem reconhecimento por sua participação na produção deste livro. Este texto teve a sorte de passar pelas mãos de Rebecca Gruliow (Diretora, Desenvolvimento de Conteúdo), que tem sido nossa parceira por diversas edições. Outros que merecem os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nossos agradecimentos são Bill Schmitt (Estrategista Executivo de Conteúdo), que tem sido nosso amigo e líder de torcida nas últimas edições. Após sua merecida aposentadoria, ele passou o comando para Jim Merritt, que havia trabalhado anteriormente nos textos sobre imunologia escritos por um de nós (AKA). Jim, um profissional exemplar, assumiu o "livro" sem esforço. Somos especialmente gratos a toda a equipe de produção, em particular Clay Broeker, Especialista em Produção de Livros, por tolerar as nossas exigências muitas vezes "impossíveis" e por suportar nossas idiossincrasias durante os períodos de extrema exaustão que afligem todos os autores que se encarregam do que parece ser uma tarefa interminável. Agradecemos a toda a equipe da Elsevier por compartilhar nossa paixão pela excelência, incluindo Karen Giacomucci, Brian Salisbury, Tim Santner, Kristine McKercher e Melissa Darling. Também agradecemos aos numerosos estudantes e professores espalhados por todo o mundo por levantarem questões a respeito da clareza do conteúdo e por sua atuação como "copidesques". Seus esforços nos deram a certeza de que o livro é lido de forma séria por eles.

Empreendimentos como este afetam enormemente as famílias dos autores. Agradecemos a elas pela tolerância em relação às nossas ausências, tanto físicas como emocionais. Fomos abençoados e fortalecidos pelo seu apoio e amor incondicionais e por terem compartilhado conosco a crença de que nossos esforços são úteis e valiosos. Somos especialmente agradecidos às esposas Raminder Kumar, Ann Abbas e Erin Malone, que continuam a nos oferecer apoio constante.

E por fim, nós, os editores, nos saudamos uns aos outros; pela nossa próspera parceria devido a uma visão compartilhada da excelência no ensino, apesar das diferenças de opiniões e estilos individuais.

V K

AKA

JCA

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Recursos Online para Estudantes

Os seguintes recursos estão disponíveis no StudentConsult.com para estudantes que adquiriram o livro *Robbins Patologia Básica* (10ª edição).

Perguntas de Autoavaliação
Os estudantes podem se avaliar e atribuir notas a si mesmos com perguntas interativas de múltipla escolha ligadas aos capítulos no site studentConsult.com, além de atribuir notas a si mesmos.

Banco de imagens com todas as imagens que contemplam esta edição

Imagens extras

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 1

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A Célula como Unidade de Saúde e Doença

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O termo *Patologia* traduz-se, literalmente, como o estudo do *sofrimento* (do grego *pathos*, sofrimento; e *logos*, estudo); na aplicação à Medicina moderna, trata-se do estudo da *doença*. Virchow, sem dúvida, acertou quando afirmou que a doença tem origem em nível celular; entretanto, atualmente, sabe-se que os distúrbios celulares surgem a partir de alterações moleculares (genes, proteínas e outros) que influenciam a sobrevivência e o comportamento das células. Portanto, a base da patologia moderna é a compreensão das anormalidades *celulares* e moleculares que geram as doenças. Convém considerar essas anormalidades dentro do contexto de estrutura e função celulares *normais*, que é o tema deste capítulo introdutório.

Seria utópico (e até indesejável) condensar o vasto e fascinante campo da biologia celular dentro de um único capítulo. Consequentemente, em vez de buscar uma revisão abrangente, o objetivo aqui é levantar os princípios básicos e ressaltar os avanços recentes que sejam relevantes para os mecanismos das doenças que serão enfatizados ao longo do restante do livro.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O genoma

O sequenciamento do genoma humano no início do século XXI foi um marco histórico na ciência biomédica. Desde então, os custos cada vez menores do sequenciamento e a capacidade computacional para analisar vastas quantidades de dados prometem revolucionar nossa compreensão acerca da saúde e da doença. Ao mesmo tempo, a informação emergente também revelou um nível de complexidade assombroso, muito além do sequenciamento linear do genoma. O potencial dessas novas ferramentas poderosas de expandirem nossa compreensão a respeito da patogenia e de impulsionarem inovações terapêuticas empolga e inspira tanto os cientistas quanto o público leigo.

DNA Não Codificante

O genoma humano contém aproximadamente 3,2 bilhões de pares de base de DNA. No entanto, dentro dele, há somente cerca de 20.000 genes codificadores de proteínas, formando apenas 1,5% do genoma. As proteínas codificadas por esses genes são os constituintes fundamentais das células, atuando como enzimas, elementos estruturais e moléculas sinalizadoras. Apesar de o número 20.000 subestimar a verdadeira quantidade de proteínas codificadas (muitos genes produzem inúmeros transcritos de RNA que codificam isoformas proteicas distintas), ainda é surpreendente que um verme, composto de menos de 1.000 células – e com genoma 30 vezes menor –, também seja formado por cerca de 20.000 genes que codificam proteínas. Um fato talvez ainda mais desconcertante é que muitas dessas proteínas são homólogas reconhecíveis de moléculas expressas em humanos. O que, então, separa os humanos dos vermes?

A resposta não está totalmente esclarecida, mas há evidências suportando a ideia de que a diferença reside nos 98,5% do genoma humano que não codificam proteínas. A função desses longos trechos de DNA (denominados “matéria escura” do genoma) foi um mistério

******ebook converter DEMO Watermarks*******

durante muitos anos. Contudo, atualmente, tornou-se claro que mais de 85% do genoma humano acabam sendo, eventualmente, transcritos, com quase 80% sendo direcionados para a regulação da expressão gênica. Assim, enquanto as proteínas fornecem os elementos de base e o maquinário necessários para a formação de células, tecidos e organismos, são as regiões não codificantes do genoma que providenciam o crítico "planejamento arquitetural".

As classes principais de *sequências* funcionais de *DNA* não *codificantes de proteína* encontradas no genoma humano são (Fig. 1.1):

- As regiões *promotoras* e *ativadoras* que se ligam aos fatores de transcrição.
- Os sítios de ligação para proteínas que organizam e mantêm as *estruturas da cromatina* de ordem superior.
- *RNAs não codificantes regulatórios*. Dos 80% do genoma dedicados às funções regulatórias, a vasta maioria é transcrita para RNAs – micro-RNAs e RNAs longos não codificantes (descritos mais adiante) – que nunca serão transcritos para proteínas, mas que podem regular a expressão gênica.
- *Elementos genéticos móveis* (p. ex., *transpósons*). Notavelmente, mais de um terço do genoma humano é composto desses "genes saltadores". Esses segmentos são capazes de percorrer o genoma e são responsáveis pela regulação gênica e pela organização da cromatina.
- Regiões estruturais especiais de DNA, incluindo *telômeros* (terminações dos cromossomos) e *centrômeros* ("coleiras" dos cromossomos).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

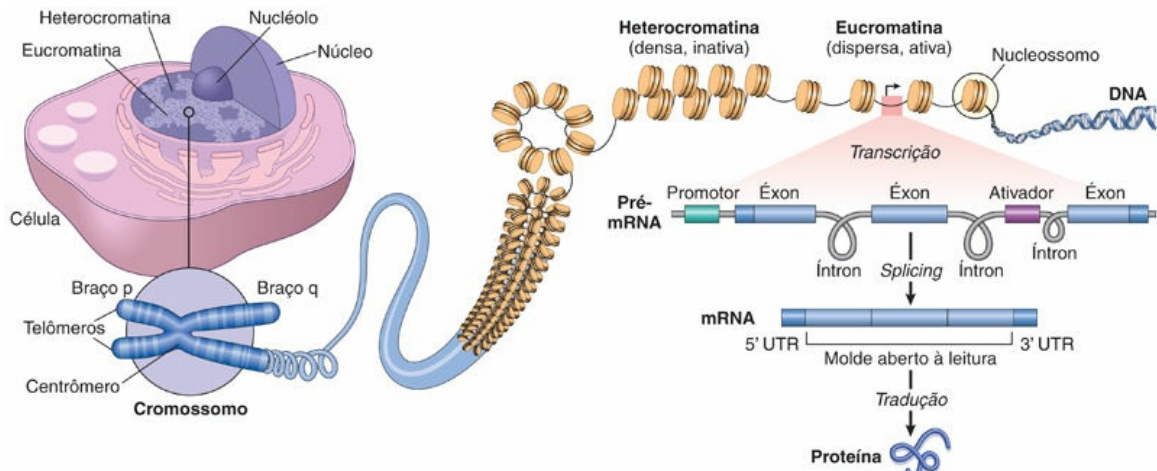



FIGURA 1.1 A organização do DNA nuclear. À microscopia óptica, o material genético nuclear encontra-se organizado na forma de *eucromatina,* dispersa e ativa para transcrição, ou de *heterocromatina,* densamente empacotada e inativa para transcrição; a cromatina também pode estar mecanicamente conectada à membrana nuclear, de forma que qualquer perturbação da membrana nuclear pode, portanto, influenciar a transcrição. Os cromossomos (conforme mostrado) podem ser visualizados à microscopia óptica somente durante a divisão celular. Durante a mitose, organizam-se em cromátides pareadas e unidas pelos *centrômeros*; estes atuam como o local de formação de um complexo proteico *cinetócoro*, que regula a segregação dos cromossomos durante a metáfase. Os *telômeros* são sequências repetidas de nucleotídeos que limitam o término das cromátides e viabilizam a replicação repetida dos cromossomos sem perda de DNA em suas extremidades. As cromátides encontram-se organizadas nos braços curto "P" (*petite*) e longo "Q" (*próxima letra do alfabeto*). O padrão de bandas característico das cromátides tem sido atribuído ao conteúdo relativo GC (conteúdo menor de GC nas bandas do que nas interbandas), com os genes tendendo à localização nas regiões de interbanda. As fibras individuais de cromatina são compostas de um filamento de nucleossomos – DNA enrolado ao redor de núcleos de histonas octaméricas – com os nucleossomos conectados por meio de ligantes de DNA. Os promotores são regiões não codificantes do DNA que iniciam a transcrição gênica; localizam-se no mesmo filamento e acima do gene associado. Os ativadores são elementos regulatórios capazes de modular a expressão gênica à distância de 100 kB ou mais, saltando de volta para os promotores e recrutando fatores adicionais que sejam necessários para conduzir a expressão de espécies pré-mRNA. As sequências de íntrons sofrem, subsequentemente, *splicing* para fora do pré-mRNA, gerando, então, a mensagem definitiva, que inclui os éxons a serem traduzidos para proteínas e regiões 3' e 5' não traduzidas (*untranslated regions* – UTR), que podem apresentar funções de regulação. Além das sequências dos ativadores, dos promotores e das UTR, elementos não codificados também podem ser encontrados por todo o genoma; estes incluem repetições curtas, regiões de ligação a fatores de regulação,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

RNAs de regulação não codificados e transpósons.

É importante notar que **muitas variações genéticas *(polimorfismos)* associadas a doenças estão localizadas em regiões do genoma não codificantes de proteínas.** Portanto, variações na regulação de genes podem se provar mais importantes no desenvolvimento de doenças do que alterações estruturais em proteínas específicas. Outro fato surpreendente que surgiu a partir do sequenciamento do genoma foi que dois indivíduos humanos quaisquer, em geral, possuem mais de 99,5% dos DNAs idênticos (e com sequências 99% idênticas às dos chimpanzés)! Assim, a variação individual, incluindo diferentes suscetibilidades a doenças e exposições ambientais, está codificada em menos de 0,5% de nosso DNA (vale ressaltar que isso ainda representa cerca de 15 milhões de pares de base).

As duas formas mais comuns de variação de DNA no genoma humano são os *polimorfismos de nucleotídeo único* (*single-nucleotide polymorphisms – SNPs*) e *variações no número de cópias* (*copy number variations – CNVs*).

- Os SNPs são variantes nas posições de nucleotídeos únicos e são, quase sempre, *bialélicos* (existem somente duas escolhas em um dado sítio dentro da população, como A ou T). Mais de 6 milhões de SNPs humanos foram identificados, muitos dos quais apresentam ampla variação na frequência em diferentes populações. Vale ressaltar as características a seguir:
    - Os SNPs ocorrem por todo o genoma – em éxons, íntrons, regiões intergênicas e regiões codificantes.
    - Aproximadamente 1% dos SNPs ocorre em regiões codificantes, o que seria mais ou menos o esperado do acaso, visto que as regiões codificantes formam cerca de 1,5% do genoma.
    - Os SNPs localizados em regiões não codificantes podem ocorrer em elementos regulatórios do genoma, alterando, assim, a expressão gênica; nessas situações, o SNP poderá exercer influência direta sobre a suscetibilidade a doenças.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Os SNPs podem, também, ser variantes “neutras”, sem qualquer efeito sobre a função gênica ou sobre o fenótipo do indivíduo portador.
    - Até mesmo os SNPs “neutros” podem ser utilizados como marcadores, caso sejam coerdados juntamente com um gene associado a doenças, devido à proximidade física. Em outras palavras, o SNP e o fator genético causador encontram-se em *desequilíbrio de ligação*.
    - O efeito da maior parte dos SNPs sobre a suscetibilidade a doenças é fraco, de forma que ainda resta saber se a identificação de tais variantes, sozinhas ou em conjunto, pode ser utilizada no desenvolvimento de estratégias efetivas para a predição ou prevenção de doenças.
- As CNVs são uma forma de variação genética contendo diferentes quantidades de trechos longos e contíguos de DNA; estes podem variar de 1.000 a milhões de pares de base. Em alguns casos, estes *loci* são, assim como os SNPs, bialélicos, e simplesmente duplicados ou deletados em uma parcela da população. Em outros casos, há rearranjos complexos de material genômico, com múltiplos alelos na população humana. As CNVs são responsáveis pela diferença de muitos milhões de sequências de pares de base entre dois indivíduos quaisquer. Aproximadamente 50% das CNVs envolvem sequências codificantes de genes; diante disso, as CNVs podem ser responsáveis por uma grande porção da diversidade fenotípica humana.

Cabe ressaltar que *as alterações na sequência de DNA não justificam, por si só, a diversidade dos fenótipos nas populações humanas*; além disso, a herança genética clássica não é capaz de explicar os fenótipos diferentes apresentados por gêmeos monozigóticos. As respostas para esses enigmas provavelmente residem na *epigenética* – alterações hereditárias na expressão gênica que não são causadas por alterações

******ebook converter DEMO Watermarks*******

na sequência do DNA (ver mais adiante).

Organização das Histonas

Embora virtualmente todas as células do corpo possuam a mesma composição genética, as células diferenciadas apresentam estruturas e funções distintas, surgindo a partir de programações de expressão gênica específicas da linhagem. Tais diferenças na transcrição e na tradução do DNA de acordo com tipos celulares específicos são reguladas por modificações *epigenéticas,* que consistem em diversas alterações que influenciam profundamente a expressão gênica, incluindo:

- *Organização da cromatina* (Fig. 1.2). O DNA genômico é empacotado em nucleossomos, os quais são compostos de 147 segmentos de pares de base de DNA envolvendo um núcleo central constituído por proteínas denominadas *histonas*. Os nucleossomos lembram pérolas unidas por curtos ligantes de DNA; a estrutura inteira é genericamente denominada *cromatina*. Destaca-se que o alargamento e a compactação da cromatina em qualquer célula variam de acordo com as diferentes regiões gênicas. Portanto, a cromatina nuclear existe em duas formas básicas (que podem ser visualizadas pela microscopia óptica): (1) *heterocromatina,* histoquimicamente densa e transcricionalmente inativa e (2) *eucromatina*, histoquimicamente dispersa e transcricionalmente ativa. Como somente a eucromatina permite a expressão gênica e, consequentemente, dita a identidade e a atividade das células, existe uma gama de mecanismos que regula rigorosamente o estado da cromatina (descrito mais adiante).
- *Metilação do DNA*. Altos níveis de metilação do DNA em elementos regulatórios de genes geram, tipicamente, condensação de cromatina e silenciamento transcricional. Assim como as modificações das histonas (ver mais adiante), a metilação do DNA é rigorosamente regulada por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

metiltransferases, enzimas de desmetilação e proteínas de ligação de DNA metiladas.

- *Fatores modificadores de histonas*. Os nucleossomos são estruturas altamente dinâmicas reguladas por uma sequência de proteínas nucleares e modificações pós-tradução:
    - Os *complexos de remodelamento de cromatina* são capazes de reposicionar nucleossomos do DNA, expondo (ou ocultando) elementos regulatórios, como promotores.
    - Os *complexos "escritores de cromatina"* são responsáveis por mais de 70 modificações diferentes de histona covalente, genericamente referidas como *marcações.* Estas incluem metilação, acetilação e fosforilação de resíduos de aminoácidos de histonas: A *metilação das histonas* nas lisinas e argininas ocorre por meio de enzimas escritoras específicas; a metilação de resíduos de histonas de lisinas pode levar à ativação ou à repressão da transcrição, dependendo de qual resíduo de histona estiver "marcado". A *acetilação de histonas* nos resíduos de lisina (ocorrendo através de histonas acetiltransferases), tende a abrir a cromatina, aumentando a transcrição; as histonas deacetilases (*histone deacetylases* – HDAC) revertem este processo, levando à condensação da cromatina. A *fosforilação de histonas* nos resíduos de serina pode abrir ou condensar a cromatina de forma variável, de forma a aumentar ou diminuir a transcrição, respectivamente.
    - As marcações das histonas podem ser revertidas por meio da atividade dos *"apagadores de cromatina"*. Outras proteínas atuam como *"leitoras de cromatina"*, ligando-se a histonas que possuem marcações específicas, regulando, assim, a expressão gênica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

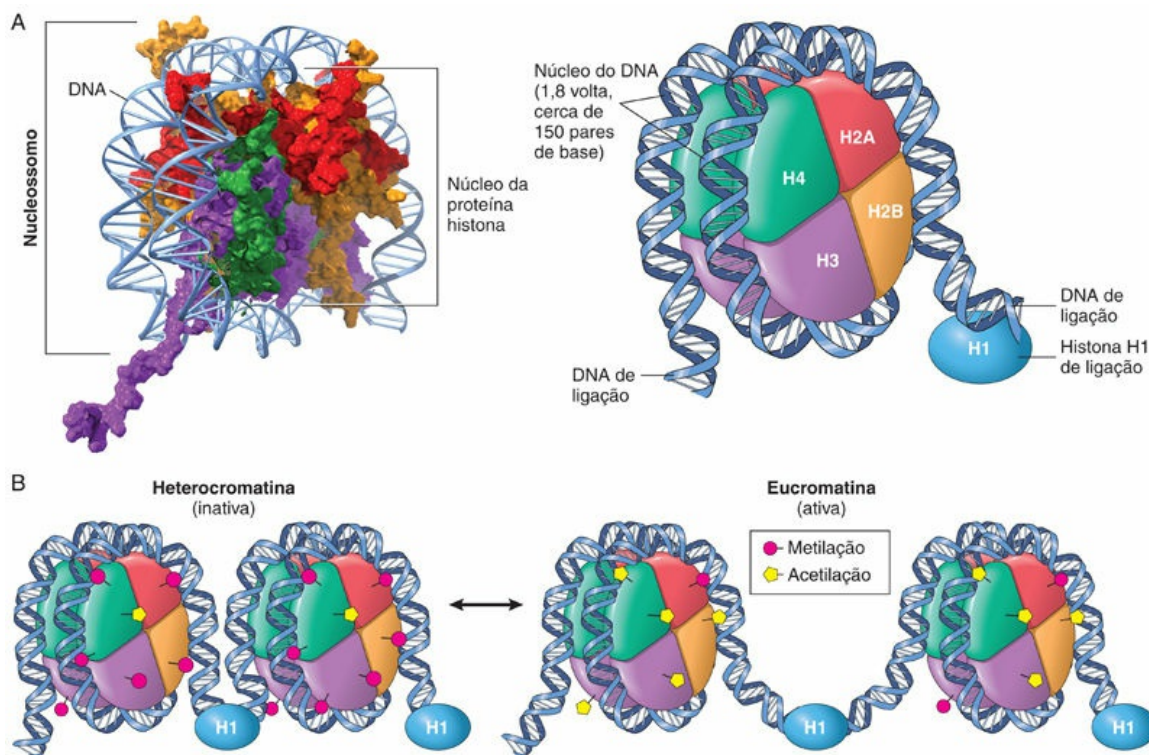



FIGURA 1.2 A organização da cromatina. (A) Os nucleossomos são formados por octâmeros de proteínas histonas (duas de cada uma das subunidades de histonas H2A, H2B, H3 e H4) envolvidas por 1,8 volta com 147 pares de base de DNA; a histona H1 apoia-se no DNA de ligação de 20 a 80 nucleotídeos, entre os nucleossomos, e auxilia na estabilização da arquitetura geral da cromatina. As subunidades de histona possuem carga positiva, permitindo, assim, a compactação do DNA, que tem carga negativa. (B) O estado de relativo desenrolamento do DNA (com o consequente acesso para fatores de transcrição) é regulado pela modificação de histonas, por exemplo, pela acetilação, metilação e/ou fosforilação (conhecidas como "marcações"); as marcações são dinamicamente escritas e apagadas. Algumas marcações, como a acetilação de histonas, "abrem" a estrutura da cromatina, enquanto outras, como a metilação de certos resíduos de histonas, tendem a condensar o DNA, levando ao silenciamento gênico. O próprio DNA também pode ser metilado, levando a uma modificação que está associada à inativação da transcrição.

Os mecanismos envolvidos com a regulação epigenética específica de células da organização genômica e da expressão gênica são, sem dúvida, complexos. Apesar disso, o conhecimento acerca da manipulação desses processos provavelmente trará benefícios terapêuticos significativos, pois muitas doenças estão associadas a alterações epigenéticas herdadas ou adquiridas, e a desregulação do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

“epigenoma” desempenha papel fundamental na origem de neoplasias benignas e malignas (Cap. 6). Além disso, diferentemente das alterações genéticas, as alterações epigenéticas (p. ex., acetilação de histonas e metilação de DNA) são prontamente reversíveis e, portanto, sujeitas a intervenções; de fato, inibidores de HDAC e de metilação do DNA já estão sendo utilizados no tratamento de diversos tipos de câncer.

Micro-RNA e RNA Não Codificante Longo

Outro mecanismo de regulação gênica depende das funções dos RNAs não codificantes. Como o nome indica, estes são codificados por genes que são transcritos, porém não traduzidos. Apesar de haver inúmeras famílias distintas de RNAs não codificantes, apenas dois exemplos são discutidos aqui: pequenas moléculas de RNA, denominadas *microRNAs,* e *RNAs não codificantes longos,* com comprimento de >200 nucleotídeos.

- Os *micro-RNAs (miRNAs)* são RNAs relativamente curtos (com uma média de 22 nucleotídeos), cuja função primária é modular a tradução de mRNAs-alvo para suas proteínas correspondentes. **O silenciamento pós-transcricional da expressão gênica por meio do miRNA é um mecanismo de regulação gênica fundamental e evolutivamente conservado, que está presente em todos os eucariontes (plantas e animais).** Até mesmo bactérias possuem uma versão primitiva deste mesmo maquinário geral, que utilizam como proteção contra DNA estranho (como o proveniente de fagos e vírus).
- O genoma humano contém quase 6.000 genes de miRNA, sendo somente 3,5 vezes menos do que a quantidade de genes codificantes de proteínas. Além disso, miRNAs individuais parecem regular múltiplos genes codificadores de proteínas, permitindo que cada miRNA corregule programações inteiras de expressão gênica. A transcrição de genes do miRNA produz um transcrito primário (pri-miRNA), o qual é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

processado, gerando segmentos progressivamente menores, incluindo a clivagem pela enzima *Dicer*. Isso dá origem a miRNAs de filamento único maduros contendo de 21 a 30 nucleotídeos, que se associam a um agregado multiproteico, denominado complexo de silenciamento induzido por RNA (*RNA-induced silencing complex* – RISC; Fig. 1.3). O subsequente pareamento de bases entre o filamento de miRNA e seu mRNA-alvo direciona o RISC para induzir a clivagem do mRNA ou reprimir sua tradução. Dessa forma, o mRNA-alvo é *silenciado pós-transcricionalmente*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

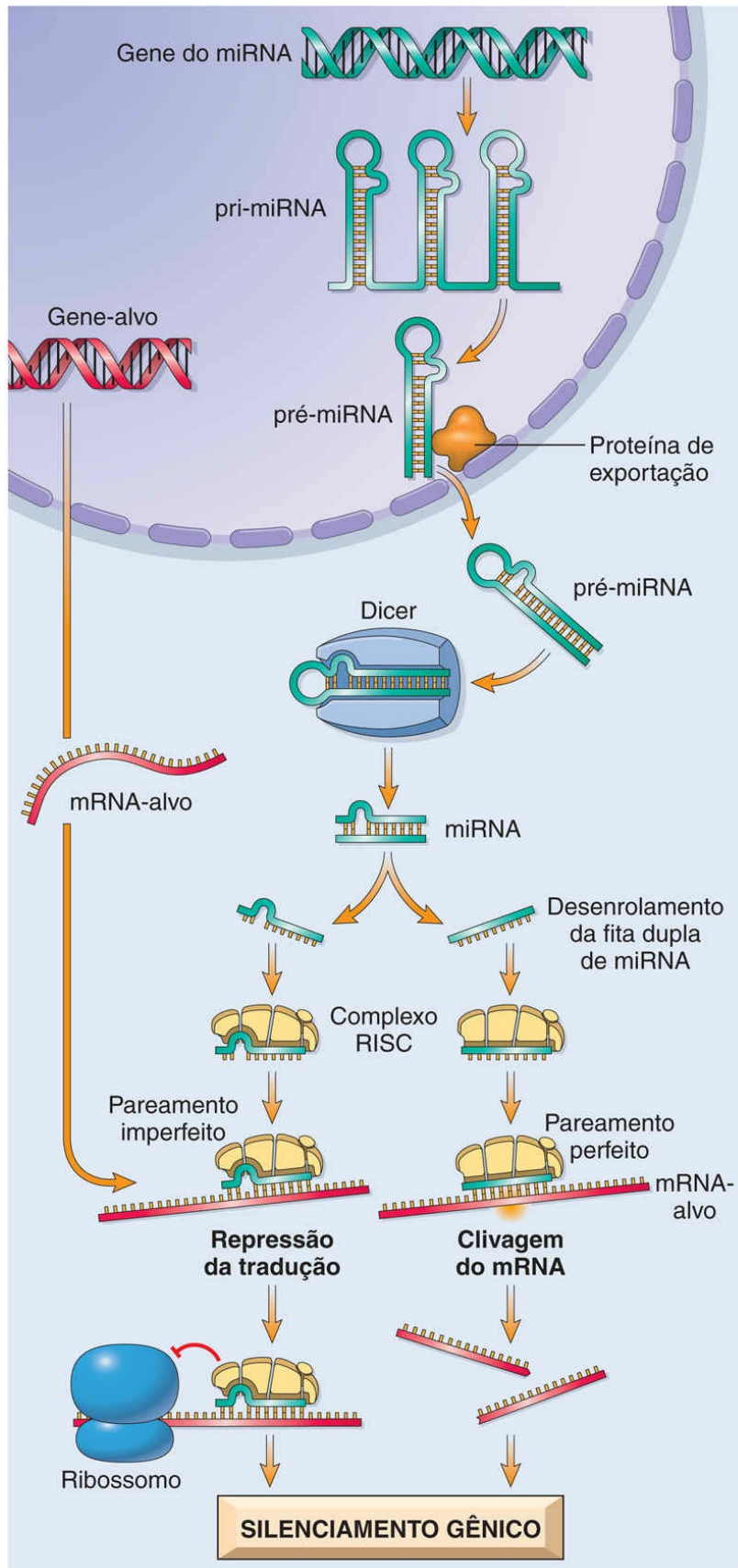



FIGURA 1.3 A geração de microRNAs (miRNAs) e seu modo de ação na regulação da função gênica. Os genes de miRNA são transcritos para produzirem um miRNA primário (pri-miRNA), que é processado no interior do núcleo, formando um *pré-miRNA*, composto por um filamento único de RNA com estruturas secundárias de *hairpin loop* (estrutura de grampo), gerando segmentos de RNA de filamentos duplos. Depois que este pré-miRNA é exportado para fora do núcleo por meio de proteínas transportadoras específicas, a enzima citoplasmática *Dicer* apara o pré-miRNA para gerar miRNAs de filamentos duplos maduros de 21 a 30 nucleotídeos. O miRNA, então, desenrola-se, e os filamentos únicos resultantes são incorporados ao *RISC* multiproteico. O pareamento de bases entre o miRNA de filamento único e seu mRNA-alvo direciona o RISC para clivar o mRNA-alvo ou para reprimir sua tradução. Em qualquer um dos casos, o gene do mRNA-alvo é silenciado pós-transcrição.

Os *pequenos RNAs de interferência* (*small interfering RNAs – siRNAs*) são sequências curtas de RNA que podem ser introduzidas nas células, tirando proveito da mesma via. Eles servem como substrato para a Dicer e interagem com o RISC de maneira análoga aos miRNAs endógenos. Os siRNAs sintéticos que são capazes de atuar sobre espécies específicas de mRNA configuram, portanto, ferramentas de laboratório poderosas para o estudo da função gênica (a tecnologia conhecida como *knockdown*); eles também são promissores agentes terapêuticos para silenciar genes patológicos como, por exemplo, oncogenes envolvidos na transformação neoplásica.

- *RNA não codificante longo* (*long noncoding RNA – lncRNA*). O genoma humano também contém uma enorme quantidade de lncRNAs – pelo menos 30.000, com o número total potencialmente excedendo o dos mRNAs codificantes em 10 a 20 vezes. Os lncRNAs modulam a expressão gênica de diversas formas (Fig. 1.4); por exemplo, são capazes de se ligar a regiões da cromatina, de forma a restringir o acesso da RNA polimerase aos genes codificantes naquela região. O exemplo mais bem-conhecido de uma função de repressão envolve a XIST, que é transcrita a partir do cromossomo X e que exerce papel essencial na inativação fisiológica do cromossomo X. A própria XIST escapa da inativação do cromossomo X, porém forma um “capuz” repressivo sobre o cromossomo X a partir

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do qual é transcrita, resultando em silenciamento gênico. Por outro lado, tem sido reconhecido que muitos ativadores são sítios de síntese de lncRNA, com os lncRNAs expandindo a transcrição de genes promotores através de variados mecanismos (Fig. 1.4). Atualmente, há estudos investigando o papel dos lncRNAs em doenças como aterosclerose e câncer.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

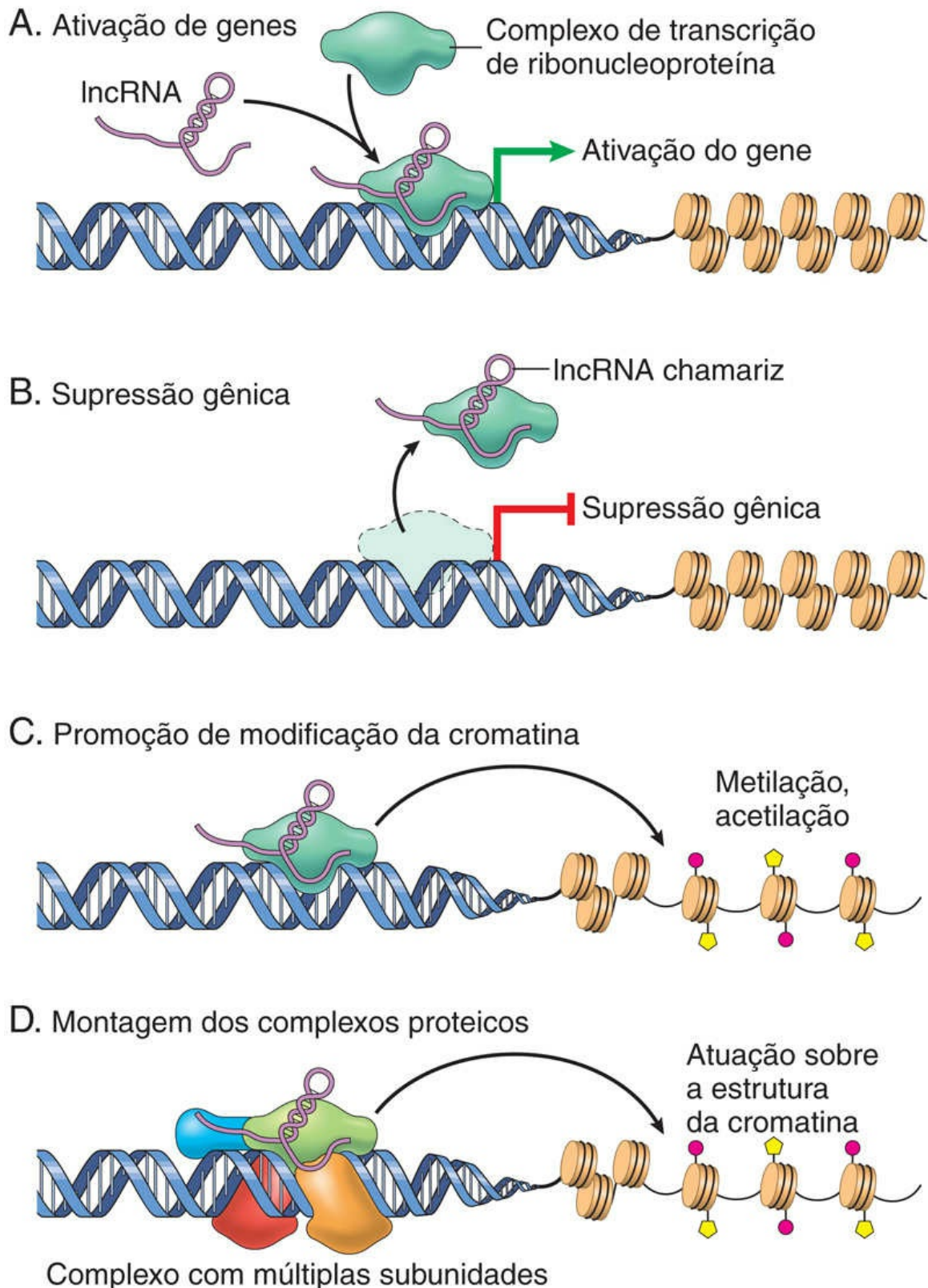



FIGURA 1.4 As funções dos RNAs não codificantes longos. (**A**) Os RNAs não codificantes longos (lncRNAs) podem facilitar a ligação de fatores de transcrição, promovendo, portanto, a ativação de genes. (**B**)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Em contrapartida, os lncRNAs podem se ligar antecipadamente a fatores de transcrição, evitando a transcrição gênica. (**C**) Modificações de histonas e de DNA por acetilases ou metilases (ou deacetilases e desmetilases) podem ser direcionadas para as ligações de lncRNAs. (**D**) Em outros casos, lncRNAs podem atuar como arcabouços, estabilizando arranjos secundários ou terciários, e/ou complexos com múltiplas subunidades que influenciam a arquitetura geral da cromatina ou a atividade gênica. (Adaptado de Wang KC, Chang HY: Molecular mechanisms of long noncoding RNAs, *Mol Cell* 43:904, 2011.)

Edição de Genes

Ultimamente, têm surgido novos progressos empolgantes que permitem a edição genômica minuciosamente específica, permitindo inaugurar uma era da revolução molecular. Esses avanços partem de uma fonte totalmente inesperada: a descoberta de repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente espaçadas (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats* – CRISPRs) e Cas (ou genes associados às CRISPRs). Trata-se de elementos genéticos ligados que conferem aos procariontes uma forma de imunidade adquirida contra fagos e plasmídeos. Algumas bactérias utilizam este sistema para obterem amostras de DNA de agentes infectantes, incorporando-as ao genoma do hospedeiro na forma de CRISPRs. As CRISPRs são transcritas e processadas para uma sequência de RNA que se une à nuclease Cas9, direcionando-a a uma sequência (p. ex., um fago), causando a sua clivagem e a destruição do fago. A edição gênica adapta este processo, utilizando guias artificiais de RNA (gRNA) que se ligam à Cas9 e que são complementares a uma sequência de DNA de interesse. Uma vez direcionada à sequência-alvo pelo gRNA, a Cas9 induz quebras em filamentos duplos de DNA.

O reparo dos sítios de clivagem altamente específicos resultantes pode levar a mutações aleatórias um tanto quanto nocivas nas sequências-alvo (por meio da união de extremidade não homóloga [*nonhomologous end joining* – NHEJ]), ou à introdução precisa de novas sequências de interesse (por meio da recombinação homóloga). Tanto o gRNA quanto a enzima Cas9 podem ser entregues às células por um único plasmídeo, que pode ser facilmente construído (Fig. 1.5). Entretanto, a verdadeira beleza do sistema (e a empolgação se deve ao

******ebook converter DEMO Watermarks*******

seu potencial para a engenharia genética) provém de sua impressionante flexibilidade e de sua especificidade, a qual é significativamente melhor do que a de sistemas de edição prévios. As aplicações incluem a inserção de mutações específicas nos genomas de células de modelos de câncer e de outras doenças, e rapidamente geram animais transgênicos a partir de células-tronco embrionárias editadas. Por outro lado, passou a ser viável a "correção" seletiva de mutações que causam doenças hereditárias ou – talvez mais preocupante – a simples eliminação de traços menos "desejáveis". Como se pode imaginar, essa tecnologia tem inspirado debates intensos a respeito de sua aplicação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

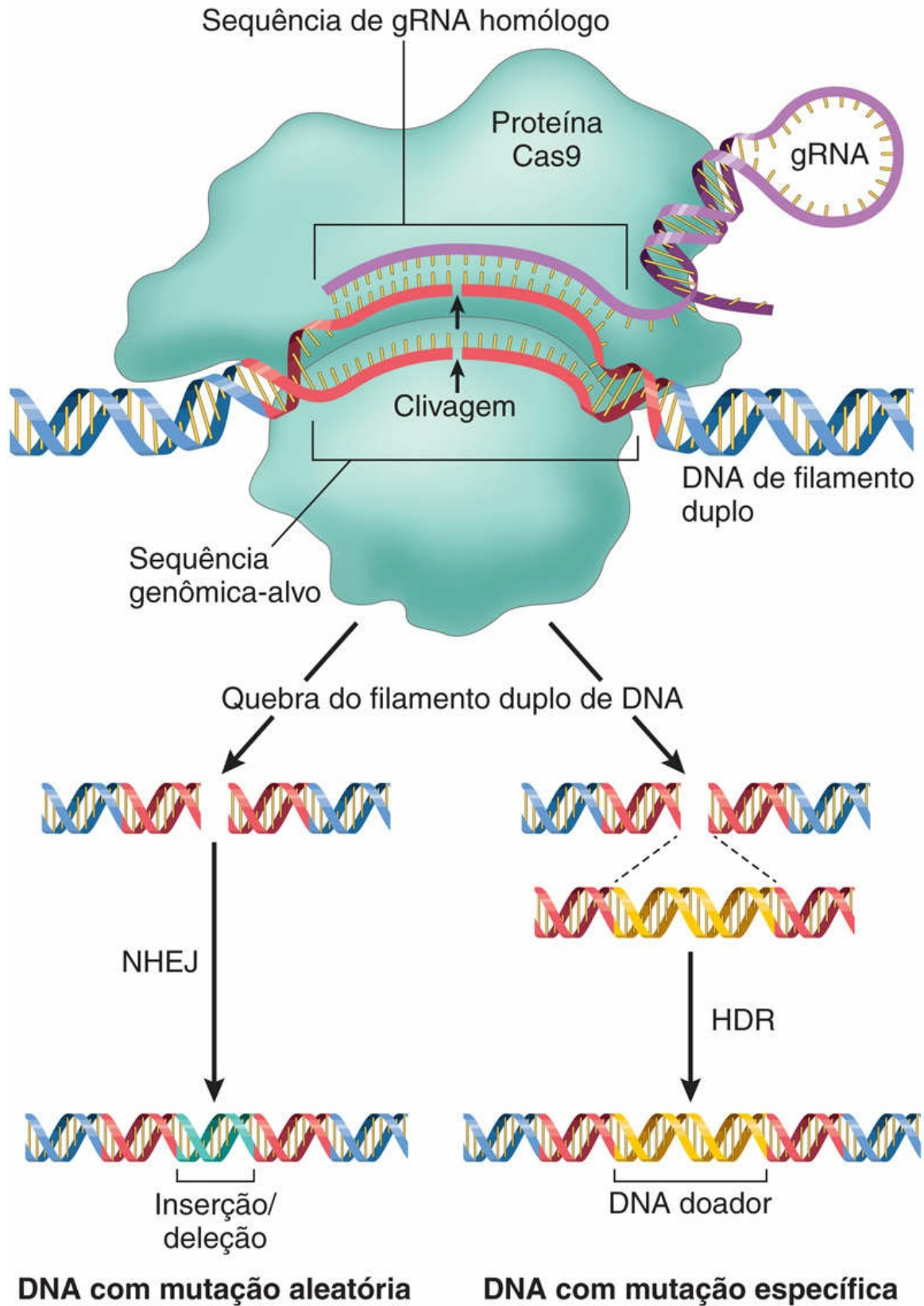



FIGURA 1.5 Edição de genes por meio de repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente espaçadas (CRISPRs)/Cas9. Em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

bactérias, sequências de DNA consistindo em CRISPRs são transcritas para RNAs-guias (gRNAs) com uma região constante e uma sequência variável de aproximadamente 20 bases. As regiões constantes dos gRNAs ligam-se à Cas9, permitindo que as regiões variáveis formem conjuntos com sequências homólogas do DNA da célula do hospedeiro. A nuclease Cas9, então, cliva o DNA ligado, gerando quebra no filamento duplo de DNA. Para realizar a edição de genes, os gRNAs são formados com regiões variáveis que são homólogas à sequência de DNA alvo de interesse. A coexpressão do gRNA e da Cas9 nas células leva à clivagem ineficiente da sequência-alvo. Na ausência de DNA homólogo, o DNA quebrado é reparado pela união de extremidade não homóloga (NHEJ), um método suscetível a sofrer erros, que frequentemente introduz inserções ou deleções *(indels)* nocivas. Em contrapartida, na presença de um DNA "doador" homólogo estendendo a região-alvo por CRISPR/Cas9, as células podem usar a recombinação de DNA homólogo (HDR) para o reparo da quebra do DNA. A HDR é menos eficiente que a NHEJ, entretanto, tem a capacidade de introduzir alterações precisas na sequência de DNA. As aplicações em potencial para CRISPR/Cas9 em conjunto com HDR incluem o reparo de defeitos genéticos herdados e a criação de mutações patogênicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Manutenção celular

A viabilidade e a atividade normal das células dependem de uma variedade de funções de manutenção fundamentais que todas as células diferenciadas devem realizar.

Muitas funções de manutenção normais estão compartimentalizadas em organelas intracelulares delimitadas por membrana plasmática (Fig. 1.6). O isolamento de certas funções celulares no interior de compartimentos distintos faz com que enzimas ou metabólitos reativos potencialmente prejudiciais possam ser concentrados ou armazenados em altas concentrações em organelas específicas, sem o risco de danos a outros constituintes celulares. A compartimentalização é, inclusive, capaz de permitir a criação de ambientes intracelulares distintos (p. ex., pH baixo ou altos níveis de cálcio), favorecendo determinadas vias enzimáticas ou metabólicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Volumes relativos das organelas intracelulares (hepatócito)

Compartimento	% do volume total	Número/célula	Função na célula
Citosol	54%	1	metabolismo, transporte, tradução de proteínas
Mitocôndrias	22%	1.700	geração de energia, apoptose
RE rugoso	9%	1*	síntese de proteínas de membrana e para secreção
RE liso, Golgi	6%	1*	modificação, seleção e catabolismo de proteínas
Núcleo	6%	1	regulação, proliferação, transcrição de DNA celulares
Endossomos	1%	200	transporte intracelular e exportação, ingestão de substâncias extracelulares
Lisossomos	1%	300	catabolismo celular
Peroxissomos	1%	400	metabolismo de ácidos graxos de cadeia muito longa

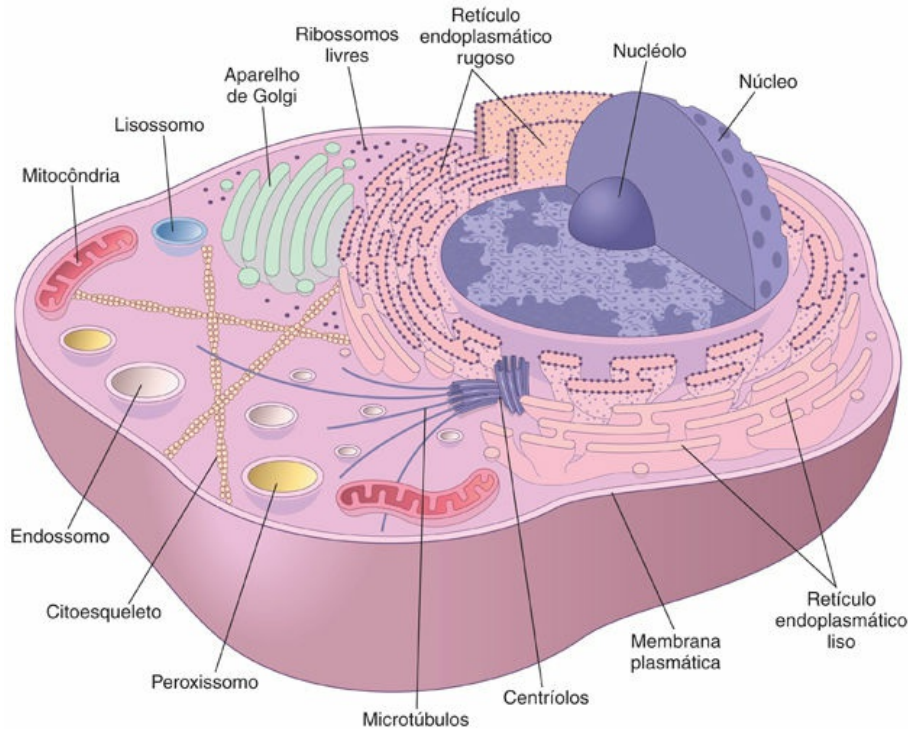



FIGURA 1.6 Constituintes subcelulares básicos das células. A tabela apresenta o número das várias organelas em um hepatócito típico, bem como o volume que ocupam na célula. A figura mostra as relações geográficas, sem a pretensão de manter fidelidade de escala. *Os REs rugoso e liso formam um compartimento único; o aparelho de Golgi é organizado como um conjunto de cisternas discretas empilhadas e interligadas por vesículas de transporte. (Adaptado de Weibel ER, Stäubli W, Gnägi HR, et al: Correlated morphometric and biochemical studies on the liver cell. I. Morphometric model, stereologic methods, and normal morphometric data for rat liver, *J Cell Biol* 42:48, 1969.)

As novas proteínas destinadas à membrana plasmática ou para serem secretadas são sintetizadas no *retículo endoplasmático rugoso (RER)* e são fisicamente organizadas no *aparelho de Golgi*; já as destinadas para o citosol são sintetizadas em ribossomos livres. O *retículo endoplasmático liso (REL)* pode ser abundante em algumas células, tais como as gonadais e as hepáticas, servindo como sítio de síntese de hormônios esteroidais e de lipoproteínas, bem como de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

modificação de compostos hidrofóbicos, como drogas, em moléculas hidrossolúveis para exportação.

As células catabolizam a grande variedade de moléculas que endocitam, bem como seu próprio repertório de proteínas e organelas – as quais estão sendo constantemente degradadas e renovadas. A degradação desses constituintes ocorre em três sítios diferentes, cada um desempenhando diferentes funções.

- Os *proteassomos* são complexos de “descarte” que degradam proteínas citosólicas desnaturadas ou, de alguma forma, “marcadas”, liberando peptídeos curtos. Em alguns casos, os peptídeos gerados por este mecanismo estão apresentados juntamente com moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe I, ajudando a impulsionar a resposta imune adaptativa (Cap. 5). Em outros casos, a degradação proteassômica de proteínas regulatórias ou de fatores de transcrição é capaz de desencadear ou encerrar determinadas vias de sinalização celular.
- Os *lisossomos* são organelas intracelulares que contêm enzimas capazes de digerir uma vasta gama de macromoléculas, tais como proteínas, polissacarídeos, lipídeos e ácidos nucleicos. São as organelas nas quais os microrganismos fagocitados ou organelas celulares danificadas ou indesejadas são degradados e eliminados.
- Os *peroxissomos* são organelas celulares especializadas que contêm catalase, peroxidase e outras enzimas oxidativas. Eles exercem uma função especializada na degradação de ácidos graxos de cadeias muito longas, gerando peróxido de hidrogênio no processo.

Os conteúdos e a posição das organelas celulares também estão sujeitos a regulação. As *vesículas endossômicas* transportam o material internalizado para os sítios intracelulares apropriados, ou direcionam materiais recém-sintetizados para a superfície celular ou para uma organela-alvo. O citoesqueleto rege toda a movimentação, tanto das

******ebook converter DEMO Watermarks*******

organelas quanto das proteínas no interior das células, bem como da própria célula no seu ambiente. Essas proteínas estruturais também regulam o formato da célula e a organização intracelular, requisitos para a manutenção da *polaridade celular*. Isso é particularmente crítico no caso de células epiteliais, em que a porção mais superior (*apical*) e as porções inferior e laterais (*basolateral*) da célula são frequentemente expostas a ambientes diferentes, exercendo funções distintas.

A maior parte da adenosina trifosfato (*adenosine triphosphate* – ATP) que alimenta as células é formada pela fosforilação oxidativa nas mitocôndrias. No entanto, as mitocôndrias também atuam como importantes fontes de intermediários metabólicos necessários para o metabolismo anabólico. Além disso, são sítios de síntese de determinadas macromoléculas (p. ex., a heme), e contêm importantes sensores de danos celulares, que podem iniciar e regular o processo de morte celular apoptótica.

O crescimento celular e sua manutenção requerem um fornecimento constante tanto de energia quanto dos elementos estruturais de base necessários para a síntese de macromoléculas. Nas células em crescimento e divisão, todas essas organelas precisam ser replicadas (*biogênese de organelas*) e distribuídas corretamente nas células-filhas após a mitose. Além disso, como as macromoléculas e organelas possuem meias-vidas finitas (as mitocôndrias, por exemplo, duram somente cerca de 10 dias), são necessários mecanismos que permitam o reconhecimento e a degradação de componentes celulares "desgastados". O catabolismo final ocorre nos lisossomos.

Diante dessas definições, passamos agora para a discussão a respeito dos elementos celulares e suas funções com mais detalhes.

Membrana Plasmática: Proteção e Aquisição de Nutrientes

As membranas plasmáticas (e todas as demais organelas membranosas) são mais do que somente bainhas lipídicas estáticas. Na realidade, trata-se de bicamadas fluidas de fosfolipídeos anfipáticos, com grupos hidrofílicos em uma extremidade, voltados

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para o ambiente aquoso, e grupos lipídicos hidrofóbicos nas caudas, voltadas uma para a outra e interagindo entre si, formando uma barreira contra a difusão passiva de moléculas grandes ou carregadas (Fig. 1.7A). A bicamada é composta de uma coleção heterogênea de fosfolipídeos diferentes, que se encontram distribuídos de maneira assimétrica – por exemplo, alguns lipídeos de membrana têm preferência pela associação à face extracelular, e outros, à face citosólica. A distribuição assimétrica dos fosfolipídeos é fundamental para diversos processos celulares:

- O *fosfatidilinositol* presente no folheto interno da membrana pode ser fosforilado, servindo como suporte eletrostático para proteínas intracelulares; alternativamente, os polifosfoinositídios podem ser hidrolisados pela fosfolipase C, originando sinalizadores secundários intracelulares, tais como diacilglicerol e inositol trifosfato.
- A *fosfatidilserina* está normalmente restrita à face interna, à qual confere carga negativa, e está envolvida nas interações eletrostáticas com proteínas; no entanto, quando salta para a face extracelular, o que ocorre em células sofrendo apoptose (morte celular programada), torna-se um sinal de “coma-me” para os fagócitos. No caso específico das plaquetas, serve como cofator na coagulação sanguínea.
- Os *glicolipídeos* e a *esfingomielina* são preferencialmente expressos na face extracelular; os glicolipídeos (em particular os gangliosídeos, com ligações complexas de açúcares e ácidos siálicos terminais que lhes conferem cargas negativas) são importantes em interações célula-célula e célula-matriz, incluindo o recrutamento de células inflamatórias e as interações espermatozoide-óvulo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

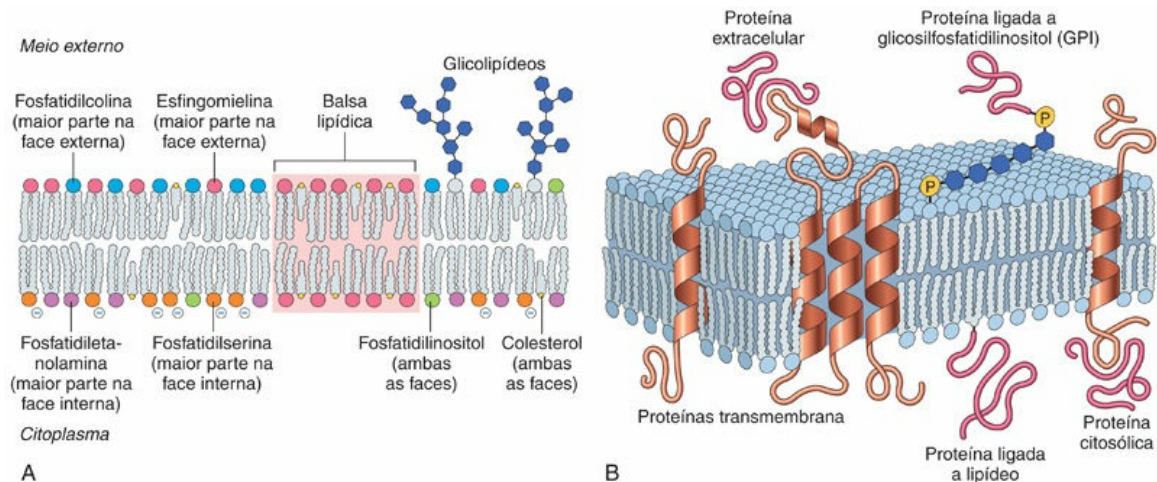



FIGURA 1.7 Organização e assimetria da membrana plasmática. (A) A membrana plasmática é uma bicamada de fosfolipídeos, colesterol e proteínas associadas. A distribuição dos fosfolipídeos na membrana é assimétrica; a *fosfatidilcolina* e a *esfingomielina* são superexpressas no folheto externo, e a *fosfatidilserina* (carga negativa) e a *fosfatidiletanolamina* são encontradas predominantemente no folheto interno; glicolipídeos ocorrem somente na face externa, onde fazem parte do glicocálix. A divisão não aleatória de determinados componentes, tais como o colesterol, cria domínios de membrana conhecidos como balsas lipídicas. (B) As proteínas associadas à membrana podem atravessar a membrana (sozinhas ou em conjunto) por meio de sequências de aminoácidos hidrofóbicos α-helicoidais; dependendo da sequência e do grau de hidrofobia desses domínios, essas proteínas podem ser enriquecidas ou excluídas das balsas lipídicas e de outros domínios. As proteínas da face citosólica podem se associar à membrana por meio de modificações pós-translacionais como, por exemplo, farnesilação ou adição de ácido palmítico. As proteínas na face extracitoplasmática podem se associar à membrana por meio de ligações glicosilfosfatidilinositol. Além das interações proteína-proteína com a membrana, as proteínas de membrana podem também se associar a proteínas extracelulares e/ou intracitoplasmáticas, gerando complexos grandes e relativamente estáveis (p. ex., o *complexo de adesão focal*). As proteínas transmembrana podem transmitir forças mecânicas (p. ex., do citoesqueleto ou da MEC), bem como sinais químicos por toda a membrana. Vale a pena lembrar que uma organização semelhante de lipídeos e proteínas associadas também ocorre nas diversas membranas das organelas.

Alguns componentes da membrana associam-se horizontalmente uns aos outros na bicamada, gerando domínios distintos, denominados *balsas lipídicas*. Como as proteínas de membrana inseridas possuem solubilidades intrínsecas diferentes nos variados

******ebook converter DEMO Watermarks*******

domínios lipídicos, elas tendem a se acumular em determinadas regiões da membrana (p. ex., nas balsas) e se tornar escassas em outras. Essas distribuições não aleatórias de lipídeos e proteínas de membranas geram impactos sobre as interações célula-célula e célula-matriz, bem como sobre a sinalização intracelular e a geração de regiões da membrana especializadas em vias secretórias ou endocíticas.

A membrana plasmática é generosamente cravejada de variadas proteínas e glicoproteínas envolvidas com (1) o transporte de íons e metabólitos; (2) a captação de macromoléculas por fase fluida e mediada por receptores; e (3) as interações célula-ligante, célula-matriz e célula-célula. As proteínas interagem com a bicamada lipídica através de um dentre quatro arranjos gerais (Fig. 1.7B):

- A maioria das proteínas é do tipo transmembrana (*integral*), possuindo um ou mais segmentos α-helicoidais relativamente hidrofóbicos, que atravessam a bicamada lipídica. As proteínas de membrana integrais geralmente contêm aminoácidos com carga positiva nos seus domínios citoplasmáticos que as ancoram às extremidades da membrana fosfolipídica com carga negativa.
- As proteínas podem ser sintetizadas no citosol e anexadas pós-tradução a grupos prenil (p. ex., farnesil, relacionado com o colesterol) ou a ácidos graxos (p. ex., ácido palmítico ou mirístico), inserindo-se no lado citosólico da membrana plasmática.
- A inserção nas membranas pode ocorrer através de âncoras de glicosilfosfatidilinositol (*glycosylphosphatidylinositol* – GPI) na face externa da membrana.
- As proteínas extracelulares podem se associar de forma não covalente a proteínas transmembrana, servindo para ancorá-las à célula.

Muitas proteínas de membrana plasmática atuam em conjunto como grandes complexos; estes podem se organizar sob o controle

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de moléculas chaperonas no RER, ou pela difusão lateral na membrana plasmática. Este último mecanismo é característico de muitos receptores de proteínas (p. ex., receptores de citocinas), que dimerizam ou trimerizam na presença de ligantes, formando unidades sinalizadoras funcionais. Apesar de as bicamadas lipídicas serem fluidas no plano bidimensional da membrana, os componentes das membranas podem, contudo, estar limitados a domínios discretos. Isso pode ocorrer pela localização em balsas lipídicas (discutido anteriormente) ou por meio de interações proteína-proteína intercelulares (p. ex., *junções de oclusão*), estabelecendo fronteiras discretas; de fato, essa estratégia é utilizada para manter a *polaridade celular* (p. ex., superior/apical *versus* inferior/basolateral) nas camadas epiteliais. De forma alternativa, domínios exclusivos podem ser formados pela interação das proteínas de membrana com moléculas do citoesqueleto ou da matriz extracelular (MEC).

A face extracelular da membrana plasmática é difusamente cravejada de carboidratos, não somente na forma de oligossacarídeos complexos em glicoproteínas e glicolipídeos, mas também como cadeias de polissacarídeos anexadas a proteoglicanos integrais da membrana. Este *glicocálix* atua como barreira química e mecânica, e também está envolvido com *interações célula-célula* e *células-matriz.*

Difusão Passiva na Membrana

Pequenas moléculas apolares, tais como O_2 e CO_2, dissolvem-se prontamente nas bicamadas lipídicas e, portanto, difundem-se rapidamente através delas, assim como as moléculas hidrofóbicas também o fazem (p. ex., moléculas à base de esteroides, como o estradiol ou a vitamina D). Da mesma forma, pequenas moléculas polares (com mais que 75 dáltons de massa, como água, etanol e ureia) também atravessam as membranas prontamente. Por outro lado, a bicamada lipídica serve como barreira efetiva contra a passagem de moléculas polares maiores, inclusive aquelas possuindo apenas pouco mais que 75 dáltons, como a glicose. As bicamadas lipídicas também são impermeáveis a íons, por menores que sejam, devido à sua carga e ao alto grau de hidratação. A seguir, são discutidos mecanismos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

especializados que regulam a passagem através das membranas plasmáticas.

Carreadores e Canais

Para cada uma das moléculas maiores e polares que precisem atravessar as membranas para participar das funções normais da célula (p. ex., para captação de nutrientes e eliminação de resíduos), geralmente requerem-se complexos proteicos da membrana plasmática específicos. Para espécies de baixo peso molecular (íons e pequenas moléculas de até cerca de 1.000 dáltons), as *proteínas de canal* e as *proteínas carreadoras* podem ser utilizadas (embora esta discussão esteja direcionada para membranas plasmáticas, deve-se observar que poros e canais semelhantes são necessários também para o transporte através das membranas das organelas). Cada molécula transportada (p. ex., íon, açúcar, nucleotídeo) requer um transportador que, em geral, é altamente específico (p. ex., glicose mas não galactose):

- As *proteínas de canal* criam poros hidrofílicos que, ao se abrirem, permitem o movimento rápido de solutos (geralmente limitados de acordo com o tamanho e a carga; Fig. 1.8).
- As *proteínas carreadoras* ligam-se a seu soluto específico e sofrem uma série de alterações conformacionais, de forma a transferir o ligante através da membrana; o seu transporte é relativamente lento.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

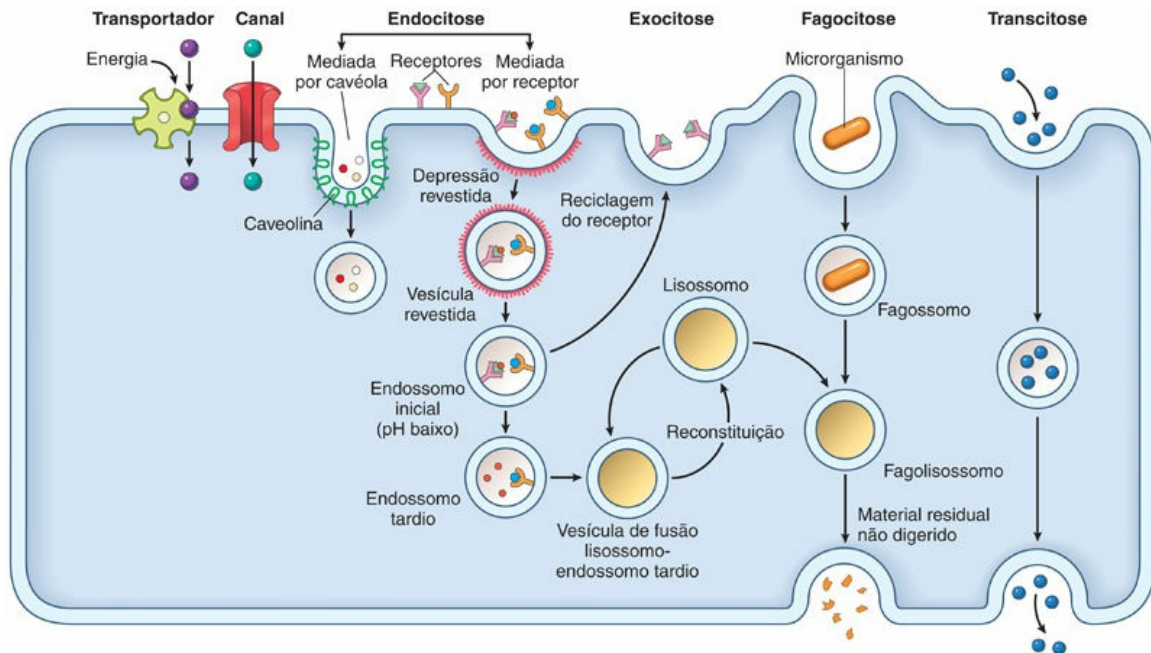



FIGURA 1.8 Movimento de pequenas moléculas e estruturas maiores através das membranas. A bicamada lipídica é relativamente impermeável a todas as moléculas, exceto as menores e/ou mais hidrofóbicas. Portanto, a importação ou exportação de espécies carregadas requer proteínas transmembrana transportadoras específicas; a internalização ou a externalização de proteínas grandes, partículas complexas, ou até mesmo células, requer seu englobamento por segmentos da membrana. Pequenos solutos carregados podem se mover através da membrana utilizando canais ou transportadores; em geral, cada molécula requer um único transportador. Os *canais* são utilizados quando os gradientes de concentração podem direcionar o movimento do soluto. Já os *transportadores* são necessários quando o soluto é movido *contra* o gradiente de concentração. As captações mediadas por receptor e de fase fluida de materiais envolvem vacúolos envolvidos por membranas. As *cavéolas* endocitam o líquido extracelular, proteínas de membranas e algumas moléculas ligadas a receptores (p. ex., folato) em um processo movido por proteínas caveolinas concentradas no interior das balsas lipídicas. A *pinocitose* de fluidos extracelulares e da maioria das duplas receptor-ligante envolve *depressões* e *vesículas revestidas de clatrina*. Após a internalização, a clatrina desassocia-se e pode ser reutilizada, ao passo que a vesícula resultante amadurece e acidifica progressivamente. Nos endossomos iniciais e/ou tardios, o ligante pode se desprender de seu receptor (p. ex., ferro liberado da transferrina ligada ao receptor de transferrina), havendo, então, a reciclagem do receptor para a superfície celular, para um novo ciclo. Alternativamente, os receptores e os ligantes no interior dos endossomos podem ser selecionados para fundirem-se com lisossomos (p. ex., fator de crescimento epidérmico ligado ao seu receptor); após a degradação completa, a vesícula de fusão endossomo tardio-lisossomo pode reconstituir lisossomos. A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fagocitose envolve a invaginação não mediada por clatrina da membrana ao redor de partículas grandes – geralmente por fagócitos especializados (p. ex., macrófagos ou neutrófilos). Os fagossomos resultantes eventualmente se fundem com lisossomos para facilitar a degradação do material internalizado. A *transcitose* envolve o transporte endocítico transcelular de solutos e/ou ligantes de uma face da célula para outra. A *exocitose* é o processo por meio do qual vesículas membranosas fundem-se com a membrana plasmática e liberam seus conteúdos para o espaço extracelular.

Em muitos casos, o gradiente de concentração e/ou elétrico entre os meios interno e externo da célula impulsiona o movimento do soluto através do *transporte passivo* (virtualmente, todas as membranas plasmáticas possuem diferença de potencial elétrico pela sua extensão, com a porção interna negativa em comparação com a externa). Em outros casos, o *transporte ativo* de certos solutos *contra* um gradiente de concentração se dá através de moléculas carreadoras (não canais), com o uso de energia liberada pela hidrólise de ATP ou por um gradiente iônico acoplado. As ATPases transportadoras incluem a notória *proteína multidroga resistente (MDR)*, a qual bombeia compostos polares (p. ex., quimioterápicos) para fora das células, podendo conferir a células cancerígenas resistência ao tratamento.

Como as membranas são livremente permeáveis à água, esta se movimenta para dentro e para fora das células por osmose, de acordo com as concentrações relativas de solutos. Logo, quantidades excessivas de sal extracelular em comparação com a quantidade citosólica (*hipertonicidade*) geram movimentação da água para fora das células, enquanto a *hipotonicidade* gera movimentação da água para o interior das células. O citosol é rico em metabólitos carregados e em espécies proteicas, os quais atraem um grande número de íons opostos, que tendem a aumentar a osmolaridade intracelular. Consequentemente, para prevenir a hiper-hidratação, as células devem constantemente bombear para fora pequenos íons inorgânicos (p. ex., Na^+) – tipicamente por meio da atividade de ATPases de membrana, que exercem trocas de íons. A perda da capacidade de gerar energia (p. ex., em uma célula que tenha sofrido lesão por toxinas ou isquemia), portanto, resulta em edema osmótico e eventual ruptura da célula. Mecanismos de transporte semelhantes também

******ebook converter DEMO Watermarks*******

regulam o pH no interior das células e das organelas; a maior parte das enzimas citosólicas prefere trabalhar com pH 7,4, ao passo que as enzimas lisossômicas têm funcionamento ótimo em pH igual ou inferior a 5.

Captação Mediada por Receptor e de Fase Fluida

A captação de líquidos ou macromoléculas pela célula, denominada *endocitose*, ocorre por meio de dois mecanismos fundamentais (Fig. 1.8). Determinadas moléculas pequenas – incluindo algumas vitaminas – são captadas por invaginações da membrana plasmática denominadas *cavéolas*. Já a captação de moléculas maiores ocorre após a ligação a determinados receptores de membrana; a internalização ocorre por um processo de invaginação da membrana impulsionado por uma matriz intracelular de proteínas denominadas *clatrinas*. A clatrina é um hexâmero de proteínas que se organizam espontaneamente em uma trama semelhante a uma cesta para iniciar o processo de invaginação. Este assunto será retomado mais adiante.

O processo pelo qual grandes moléculas são exportadas das células é denominado *exocitose*. Nele, as proteínas sintetizadas e empacotadas no RER e no aparelho de Golgi são concentradas em vesículas secretoras, que, por sua vez, fundem-se à membrana plasmática e expelem seus conteúdos.

A *transcitose* é o movimento das vesículas endocíticas entre os compartimentos apical e basolateral das células; trata-se de um mecanismo de transferência de grandes quantidades de proteínas intactas através de barreiras epiteliais (p. ex., anticorpos ingeridos no leite materno através do epitélio intestinal) ou para o rápido movimento de grandes volumes de soluto. De fato, o aumento da transcitose provavelmente participa da maior permeabilidade vascular observada em alguns tumores.

Agora, retornamos às duas formas de endocitose mencionadas anteriormente.

- *Endocitose mediada por cavéolas*. As cavéolas ("pequenas cavernas") são invaginações *não revestidas* da membrana

******ebook converter DEMO Watermarks*******

plasmática associadas a moléculas ligadas a GPI, proteínas ligadas à adenosina monofosfato cíclica (*cyclic adenosine monophosphate* – cAMP), às cinases da família SRC e ao receptor de folato. A caveolina é a maior proteína estrutural das cavéolas. A internalização da cavéola com qualquer molécula ligada e líquido extracelular associado é chamada *potocitose* – literalmente, "bebericada celular". Apesar de as cavéolas provavelmente participarem do transporte transmembrana de algumas moléculas (p. ex., folato), elas também parecem contribuir com a regulação da sinalização transmembrana e/ou da adesão celular por meio da internalização de receptores e integrinas. Mutações na caveolina estão associadas à distrofia muscular e a anormalidades elétricas no coração.

- *Pinocitose e endocitose mediada por receptores* (Fig. 1.8). A *pinocitose* ("ingestão de líquido pela célula") é um processo de fase fluida. A membrana plasmática invagina e é destacada para fora, formando uma vesícula citoplasmática; após entregarem seu "pacote", as vesículas endocitadas são recicladas de volta para a membrana plasmática (*exocitose*) para mais um ciclo de ingestão. A endocitose e a exocitose são rigidamente equilibradas e altamente ativas, de forma que uma célula geralmente realiza pinocitose de cerca de 10% a 20% de seu próprio volume celular a cada hora, ou aproximadamente 1% a 2% de sua membrana plasmática a cada minuto. A pinocitose e a endocitose mediada por receptores iniciam-se com a formação de uma *depressão revestida de clatrina*, contendo o ligante a ser internalizado (sozinho ou ligado ao receptor), e que rapidamente invagina e é destacada para fora, formando uma *vesícula revestida de clatrina*. Assim, uma porção do ambiente extracelular fica retido no interior da vesícula, assim como macromoléculas ligadas a receptores, conforme descrito a seguir. As vesículas, então, perdem imediatamente o recobrimento, e fundem-se com uma estrutura ácida intracelular denominada *endossomo*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inicial, o qual amadurece progressivamente, formando o endossomo tardio para, então, finalmente, fundir-se com o lisossomo.

A *endocitose mediada por receptor* é o principal mecanismo de captação de determinadas macromoléculas, conforme exemplificado pela transferrina e pela lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein* – LDL). Essas macromoléculas ligam-se a receptores localizados nas depressões revestidas de clatrina. Após a ligação aos seus receptores específicos, a LDL e a transferrina são endocitadas em vesículas que maturam para endossomos precoces e tardios. No ambiente ácido do endossomo, a LDL e a transferrina liberam seus ligantes (colesterol e ferro, respectivamente), os quais, então, vão para o citosol; subsequentemente, os receptores de LDL e de transferrina são reciclados para a membrana plasmática. Defeitos no transporte da LDL entre receptor e mediador são responsáveis pela hipercolesterolemia familiar, conforme descrito no Capítulo 7.

Citoesqueleto

A habilidade das células em adotar um determinado formato, manter a polaridade, organizar as organelas intracelulares e se movimentar depende do arcabouço intracelular de proteínas, denominado *citoesqueleto* (Fig. 1.9). Nas células eucarióticas, há três classes principais de proteínas do citoesqueleto:

- Os *microfilamentos de actina* são fibrilas medindo de 5 a 9 nm de diâmetro, formadas a partir da proteína **g**lobular actina (actina **G**), a proteína citosólica mais abundante nas células. Os monômeros de actina G polimerizam de forma não covalente, formando longos **f**ilamentos (actina **F**), os quais se entrelaçam, formando duplas-hélices. Nas células musculares, a proteína filamentosa *miosina* se liga à actina e se movimenta sobre ela,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

impulsionada pela hidrólise de ATP (a base da contração muscular). Nas células não musculares, a actina F compõe feixes e redes bem-organizados através de uma variedade de proteínas que se ligam à actina, controlando, assim, o formato e o movimento da célula.

- Os *filamentos intermediários* são fibrilas com 10 nm de diâmetro que formam uma família grande e heterogênea. Como membros, estão as *lamininas A, B* e *C*, as quais fazem parte da estrutura da lâmina nuclear. Cada tipo individual de filamento intermediário possui padrões de expressão característicos e tecido-específicos, que auxiliam na identificação da origem da célula em tumores pobremente diferenciados.
    - *Vimentina:* Células mesenquimais (fibroblastos, endotélio), ancorando organelas intracelulares.
    - *Desmina:* Células musculares, formando a estrutura em que a actina e a miosina contraem.
    - *Neurofilamentos:* Axônios de neurônios, conferindo força e rigidez.
    - *Proteína ácida fibrilar glial:* Células gliais que suportam os neurônios.
    - *Citoqueratinas:* As células epiteliais expressam mais de 30 variedades distintas com padrões de expressão distintos nas diferentes linhagens (p. ex., epitélio gastrointestinal *versus* de pulmão). Elas podem ser utilizadas como marcadores celulares para variados epitélios.

Os filamentos intermediários são encontrados predominantemente em uma forma polimerizada semelhante a cordões, servindo primariamente para fornecer resistência à tração e permitir que as células suportem o estresse mecânico. As lâminas da membrana nuclear são fundamentais não somente para a manutenção da morfologia nuclear, mas também para a regulação da transcrição nuclear de genes. Os papéis críticos das lâminas são evidenciados em disfunções

******ebook converter DEMO Watermarks*******

raras, porém fascinantes, geradas por mutações das lâminas nucleares, variando de determinadas formas de distrofia muscular à progéria, uma doença de envelhecimento precoce. Os filamentos intermediários também formam as principais proteínas estruturais da epiderme e do cabelo.

- Os *microtúbulos* são fibrilas de 25 nm de espessura compostas de dímeros polimerizados de forma não covalente de tubulinas α e β dispostas em tubos ocos em constante alongamento ou retração com uma polaridade definida; às extremidades são designados os símbolos "+" ou "–". A extremidade "–" encontra-se tipicamente incorporada a um *centro organizador dos microtúbulos* (*microtubule organizing center – MTOC*, ou *centrossomo*) próximo ao núcleo, onde está associada a *centríolos* pareados, enquanto a extremidade "+" alonga-se ou retrai em resposta a variados estímulos pela adição ou subtração de dímeros de tubulina. Os microtúbulos estão envolvidos com inúmeras funções celulares importantes:
    - Cabos de suporte para as proteínas "motoras moleculares", que permitem o movimento das vesículas e organelas nas células. As *cinesinas* são os motores para o transporte anterógrado (– para +), ao passo que as *dineínas* realizam o movimento em direção retrógrada (+ para –).
    - Suporte mecânico para a separação de cromátides irmãs durante a mitose.
    - Cerne para cílios *primários*, que são projeções imóveis únicas em células nucleadas com a função de auxiliar na regulação da proliferação e da diferenciação.
    - Cerne dos cílios móveis (p. ex., em epitélio brônquico) ou dos flagelos (em espermatozoides).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

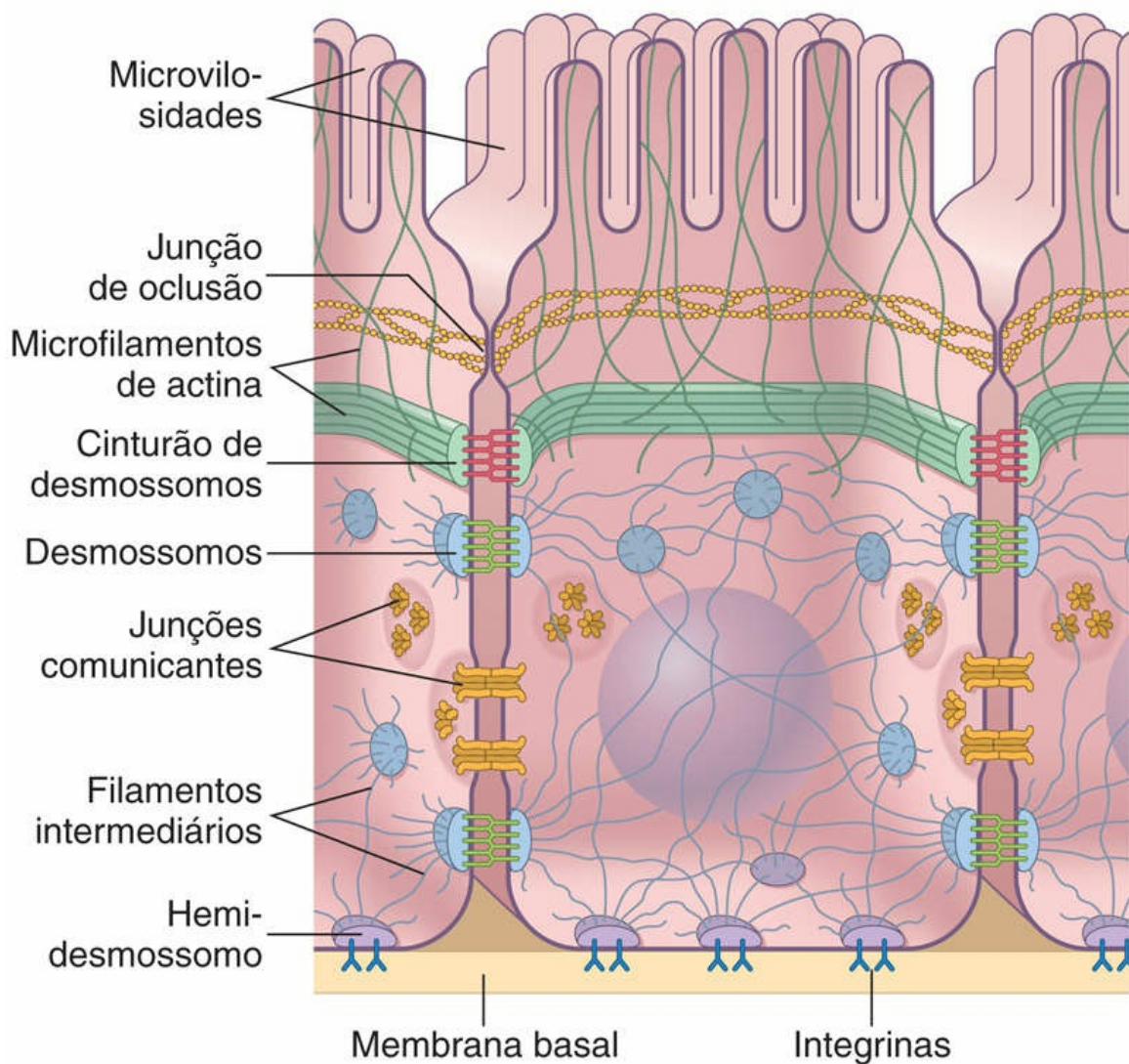



FIGURA 1.9 Elementos do citoesqueleto e interações célula-célula. A adesão interepitelial envolve diversas interações diferentes de proteínas de superfície, incluindo as *junções de oclusão* e os *desmossomos*; a adesão à MEC envolve integrinas celulares (e proteínas associadas) no interior dos *hemidesmossomos*. Os detalhes estão no texto.

Interações Célula-Célula

As células interagem e se comunicam entre si por meio da formação de junções que fornecem elos mecânicos e permitem que os receptores de superfície reconheçam seus ligantes em outras células.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As *junções celulares* estão organizadas em três tipos básicos (Fig. 1.9):

- As *junções oclusivas* (*tight junctions*) selam as células adjacentes, formando uma barreira contínua que restringe o movimento paracelular (entre células) de íons e outras moléculas. Vistas de frente, as junções oclusivas formam uma malha de contatos macromoleculares entre células vizinhas. Os complexos que realizam a mediação dessas interações entre as células são compostos de múltiplas proteínas, incluindo a *ocludina* e a *claudina*. Além de formarem uma barreira altamente resistente ao movimento de solutos, as junções oclusivas também mantêm a polaridade celular, pela formação de fronteira entre os domínios apical e basolateral das células. Fundamentalmente, essas junções (bem como os desmossomos, descritos adiante) são estruturas dinâmicas que podem se dissociar e rearranjar conforme necessário, facilitando a proliferação epitelial ou a migração de células inflamatórias.
- As *junções aderentes* (*desmossomos*) realizam a união mecânica das células – e de seus citoesqueletos intracelulares – a outras células ou à MEC. Quando o foco de adesão está entre as células e é pequeno e em formato de rebite, denomina-se *desmossomo pontual*. Quando este foco une a célula à MEC, chama-se *hemidesmossomo*. Domínios de adesão semelhantes também podem ocorrer na forma de bandas largas entre as células, em que se denominam *desmossomos em cinturão*. As junções desmossômicas entre as células são formadas pela associação homotípica de glicoproteínas transmembrana denominadas *caderinas*.
    - Nos desmossomos, as caderinas estão ligadas a filamentos intermediários intracelulares e permitem que forças extracelulares sejam comunicadas (e dissipadas) mecanicamente para várias células.
    - Nos desmossomos em cinturão, as moléculas de adesão transmembrana estão associadas a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

microfilamentos intracelulares de actina, por meio dos quais podem influenciar a forma e/ou a motilidade.

  - Nos hemidesmossomos, as proteínas transmembrana conectoras são denominadas *integrinas*; assim como as caderinas, elas se ligam a filamentos intermediários intracelulares; desse modo, unem o citoesqueleto funcionalmente à MEC. Os *complexos de adesão focal* são grandes complexos de macromoléculas localizados nos hemidesmossomos e incluem proteínas capazes de gerar sinais intracelulares quando as células estão sofrendo estresse de ruptura; por exemplo, o endotélio na corrente sanguínea ou miócitos cardíacos na insuficiência cardíaca.

- As *junções comunicantes* (*gap junctions*) realizam a mediação da passagem de sinais químicos ou elétricos de uma célula para outra. A junção consiste em um arranjo denso e plano de poros medindo de 1,5 a 2 nm (denominados *conexons*), sendo formados por hexâmeros de proteínas transmembrana chamadas *conexinas*. Esses poros permitem a passagem de íons, nucleotídeos, açúcares, aminoácidos, vitaminas e outras moléculas pequenas; a permeabilidade da junção se reduz rapidamente quando há redução no pH ou aumento de cálcio intracelular. As junções comunicantes desempenham papel crítico na comunicação entre células; nos miócitos cardíacos, por exemplo, os fluxos de cálcio de uma célula para a outra através das junções comunicantes permitem que o miocárdio se comporte como um sincício com capacidade de ondas de contração coordenadas – o batimento cardíaco.

O Maquinário Biossintético: Retículo Endoplasmático e Aparelho de Golgi

As proteínas estruturais e as enzimas da célula são constantemente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

renovadas por meio de um equilíbrio entre sínteses em andamento e degradações intracelulares. O retículo endoplasmático (RE) é o sítio de síntese de todas as proteínas transmembrana e de todos os lipídeos necessários para a formação da membrana plasmática e de organelas celulares, incluindo o próprio RE. Além disso, também é o sítio inicial da síntese de todas as moléculas destinadas para exportação para fora da célula. O RE é organizado em um labirinto em forma de malha interconectado de tubos ramificados e de lamelas achatadas, formando uma camada contínua ao redor de uma única luz, a qual se encontra topologicamente contígua com o meio extracelular. O RE é composto de domínios distintos, que são diferenciados pela presença ou ausência de ribossomos (Fig. 1.6).

Retículo endoplasmático rugoso (RER): Os ribossomos ligados à membrana na face citosólica do RER traduzem o mRNA em proteínas que são expulsadas para a luz do RE ou que são incorporadas à membrana do RE. Este processo é dirigido por *sequências sinalizadoras* específicas nas extremidades N-terminais de proteínas nascentes. As proteínas se inserem na dobra do RE e devem ser dobradas adequadamente, de forma a assumirem a conformação funcional e a se organizarem em complexos de ordem superior. O dobramento adequado dos domínios extracelulares de várias proteínas envolve a formação de ligações dissulfeto. Algumas disfunções herdadas, incluindo muitos casos de hipercolesterolemia familiar (Cap. 6), são causadas por mutações que desfazem a formação da ligação dissulfeto. Além disso, oligossacarídeos N-ligados (moléculas de açúcar ligadas a resíduos de asparagina) são adicionados no RE. As *moléculas chaperonas* retêm proteínas no RE até que essas modificações se completem e que a conformação adequada seja alcançada. Caso uma proteína não consiga se dobrar e se organizar para formar complexos de maneira apropriada, ela é retida e degradada no RE. Além disso, o acúmulo excessivo de proteínas mal-dobradas – ultrapassando a capacidade do RE de editar e degradá-las – leva à *resposta ao estresse do RE* (também conhecida como *resposta da proteína não dobrada – unfolded protein response – UPR*), a qual desencadeia a morte celular por *apoptose* (Cap. 2).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Um exemplo da importância da função de edição do RE é a doença *fibrose cística*, a qual resulta mais comumente do mal- dobramento da proteína transportadora de membrana CFTR. Na fibrose cística, a mutação mais comum no gene *CFTR* gera a perda de um único resíduo de aminoácido (fenilalanina 508), levando, assim, ao mal-dobramento, à retenção no ER e à degradação da proteína CFTR. A perda de função da CFTR leva ao transporte epitelial anormal do cloreto, a secreções brônquicas hiperviscosas e a infecções recorrentes das vias aéreas (Cap. 7).

Aparelho de Golgi: A partir do RER, as proteínas e os lipídeos destinados a outras organelas ou à exportação extracelular são levados ao aparelho de Golgi. Tal organela consiste em cisternas empilhadas que modificam proteínas progressivamente e de maneira organizada, de *cis* (próximo ao RE) para *trans* (próximo à membrana plasmática); as macromoléculas são transportadas entre as variadas cisternas dentro de vesículas revestidas por membranas. Conforme as moléculas se movimentam de *cis* para *trans*, os oligossacarídeos N-ligados, originalmente adicionados a proteínas no RE, são podados e posteriormente modificados de forma escalonada; oligossacarídeos O-ligados (porções de açúcar ligadas à serina ou à treonina) também são anexados. Parte desta glicosilação é importante para o direcionamento das moléculas para os lisossomos (por meio do receptor para manose-6-fosfato); outros resíduos de glicosilação podem ser importantes para interações entre células e entre célula e matriz, ou para a eliminação de células senescentes (p. ex., plaquetas e hemácias). Além da glicosilação escalonada de lipídeos e proteínas, a *rede cis-Golgi* também é onde proteínas e lipídeos são reciclados de volta para o RE, e a *rede trans-Golgi* é onde as proteínas e os lipídeos são despachados para outras organelas (incluindo a membrana plasmática), ou para vesículas secretórias destinadas à liberação extracelular. O aparelho de Golgi é especialmente evidente nas células especializadas em secreção, tais como as células caliciformes do intestino, o epitélio brônquico (secretando grandes quantidades de muco rico em polissacarídeos) e os plasmócitos (secretando grandes quantidades de anticorpos).

Retículo endoplasmático liso (REL): O REL é relativamente escasso na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

maioria das células, formando a zona de transição do RER para as vesículas de transporte em direção ao Golgi. Entretanto, nas células que sintetizam hormônios esteroides (p. ex., nas gônadas ou nas adrenais), ou que catabolizam moléculas lipossolúveis (p. ex., no fígado), o REL pode estar particularmente evidente. De fato, a exposição repetida a compostos metabolizados pelo REL (p. ex., fenobarbital, que é catabolizado pelo sistema citocromo P450) leva a uma hiperplasia reativa do REL. O REL também é responsável pelo sequestro do cálcio intracelular; sua liberação subsequente do REL para o citosol pode mediar uma série de respostas a sinais extracelulares. Além disso, nas células musculares, um REL especializado, denominado *retículo sarcoplasmático*, é responsável pela liberação e pelo sequestro cíclicos de íons de cálcio, regulando a contração e o relaxamento musculares, respectivamente.

Eliminação de Resíduos: Lisossomos e Proteassomos

Conforme breve menção anterior, **a eliminação de resíduos celulares depende das atividades de lisossomos e proteassomos** (Fig. 1.10).

- Os *lisossomos* são organelas envoltas por membranas contendo em torno de 40 hidrolases ácidas diferentes (ou seja, enzimas com funcionamento ótimo em pH ácido, de valor menor ou igual a 5), incluindo proteases, nucleases, lipases, glicosidases, fosfatases e sulfatases. As enzimas lisossômicas são inicialmente sintetizadas na luz do RE e, em seguida, são marcadas com um resíduo de manose-6-fosfato (*mannose-6-phosphate* – M6P) no aparelho de Golgi. Essas proteínas modificadas pela M6P são, subsequentemente, transportadas aos lisossomos por meio de vesículas trans-Golgi que expressam receptores para M6P. As outras macromoléculas destinadas ao catabolismo nos lisossomos chegam por uma de três outras vias (Fig. 1.10):
    - O material internalizado pela pinocitose de fase

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fluida ou pela endocitose mediada por receptor passa da membrana plasmática para o endossomo inicial, depois para o endossomo tardio e, finalmente, para o lisossomo, tornando-se progressivamente mais ácido no processo. O endossomo inicial é o primeiro compartimento ácido encontrado, ao passo que as enzimas proteolíticas iniciam uma digestão significativa somente no endossomo tardio; por fim, os endossomos tardios amadurecem, formando os lisossomos.

  - As organelas senescentes e os grandes complexos proteicos podem ser transportados para os lisossomos por meio de um processo denominado *autofagia*. Através de mecanismos ainda pouco conhecidos, as organelas obsoletas são cercadas por uma dupla membrana derivada do RE; a membrana se expande progressivamente, englobando uma coleção de estruturas, formando um *autofagossomo*, o qual, então, se funde com lisossomos, onde os conteúdos são catabolizados. Além de facilitar a renovação de constituintes celulares envelhecidos ou caducados, a autofagia também é utilizada para preservar a viabilidade celular durante a depleção de nutrientes. A importância da autofagia na biologia celular foi reconhecida pelo prêmio Nobel de 2016, dado a Yoshinori Ohsumi, por suas descobertas relacionadas com o mecanismo da autofagia. Esse tópico é discutido em mais detalhes no Capítulo 2.
  - A *fagocitose* de microrganismos ou de grandes fragmentos de matriz ou resíduos ocorre primariamente em fagócitos profissionais (macrófagos e neutrófilos). O material é englobado, formando um *fagossomo*, o qual, em seguida, funde-se com um lisossomo.
- Os *proteassomos* exercem papel fundamental na degradação de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proteínas citosólicas (Fig. 1.10); estas incluem proteínas desnaturadas ou mal-dobradas (de forma semelhante ao que ocorre no RE), bem como outras proteínas, cujos níveis e meias-vidas precisam ser rigidamente regulados (p. ex., fatores de transcrição). Muitas (mas não todas) proteínas destinadas à destruição em um proteassomo são identificadas após a adição covalente de uma proteína denominada *ubiquitina*. As moléculas poliubiquitinadas são progressivamente desdobradas e afuniladas para dentro do complexo polimérico do proteassomo, um cilindro que desempenha múltiplas e diferentes atividades de proteases, cada uma com seu sítio ativo apontado para o núcleo oco. Os proteassomos digerem as proteínas, formando pequenos fragmentos (6-12 aminoácidos), os quais podem ser, subsequentemente, degradados para seus aminoácidos constituintes e reciclados, ou podem ser apresentados para células imunes contendo moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe I, um importante componente da vigilância imunológica do hospedeiro.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

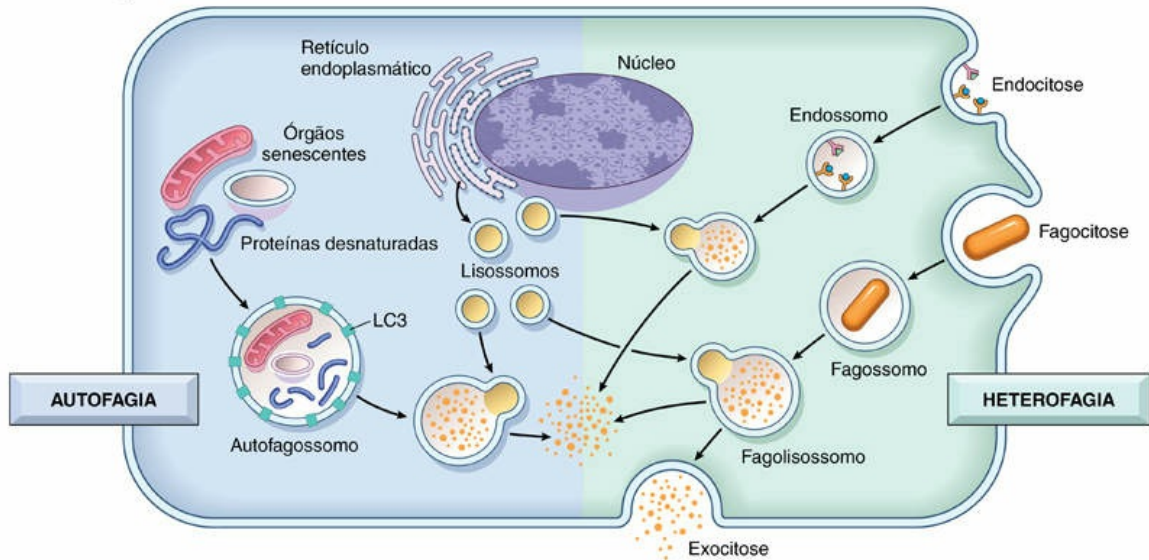
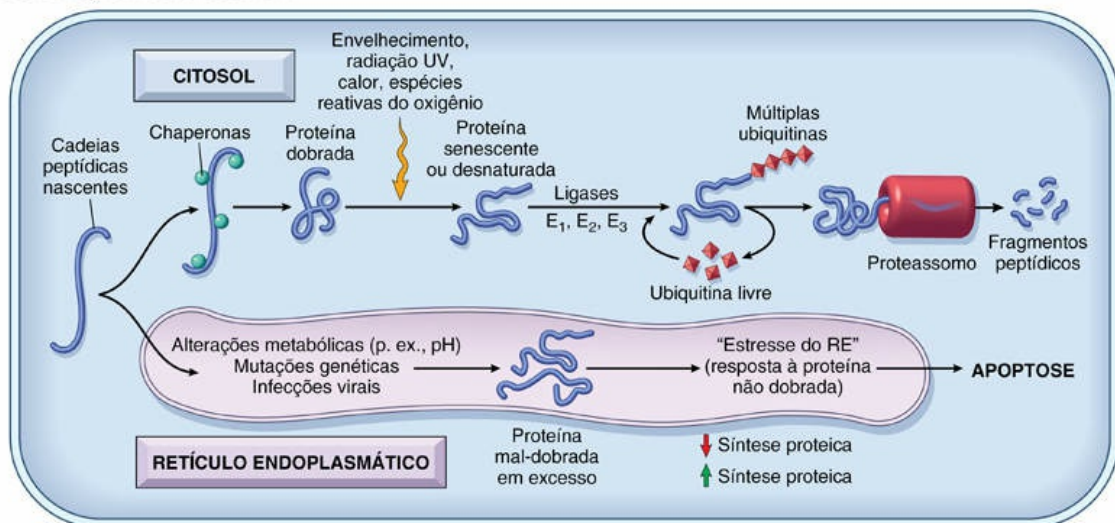



FIGURA 1.10 Catabolismo intracelular. (A) Degradação lisossômica. Na *heterofagia* (*lado direito*), os lisossomos fundem-se com endossomos ou fagossomos para facilitar a degradação de seus conteúdos internalizados (Fig. 1.8). Os produtos finais podem ser liberados para o citosol para a nutrição, ou eliminados para o espaço extracelular (*exocitose*). Na *autofagia* (*lado esquerdo*), as organelas senescentes ou as proteínas desnaturadas são destinadas para a degradação por lisossomos por meio de sua englobação por uma dupla membrana derivada do RE e marcada por proteínas LC3 (cadeia leve 3 da proteína associada ao microtúbulo IA/IB). As agressões celulares como a depleção de nutrientes ou algumas infecções intracelulares também podem ativar a via autofagocítica. (B) Degradação proteassômica. As proteínas citosólicas destinadas à renovação (p. ex., fatores de transcrição ou proteínas regulatórias), as proteínas senescentes ou as proteínas que tenham se tornado desnaturadas devido a estresses mecânicos ou químicos podem ser

******ebook converter DEMO Watermarks*******

marcadas por inúmeras moléculas de ubiquitina (pela atividade das ligases de ubiquitina E_1, E_2 e E_3). Com isso, as proteínas ficam marcadas para a degradação por proteassomos, complexos citosólicos de múltiplas subunidades, que degradam as proteínas, formando pequenos fragmentos peptídicos. Altos níveis de proteínas mal-dobradas dentro do RE desencadeiam uma resposta protetora de proteínas não dobradas, gerando uma larga redução na síntese proteica e também aumentos específicos no número de proteínas chaperonas, as quais podem facilitar o redobramento proteico. Caso não haja compatibilidade deste processo com a quantidade de proteínas mal-dobradas, a apoptose é induzida.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Metabolismo celular e função mitocondrial

As mitocôndrias evoluíram a partir de ancestrais procariontes que foram englobados por eucariontes primitivos aproximadamente 1,5 bilhão de anos atrás. Sua origem explica por que as mitocôndrias contêm seu próprio genoma de DNA (circular, compondo cerca de 1% do DNA celular total), o qual codifica aproximadamente 1% das proteínas celulares totais e em torno de 20% das proteínas envolvidas na *fosforilação oxidativa*. Apesar do pequeno genoma, as mitocôndrias são capazes de executar todos os passos envolvidos em replicação, transcrição e tradução de DNA. Curiosamente, o maquinário mitocondrial se assemelha ao das bactérias atuais; por exemplo, as mitocôndrias iniciam a síntese proteica utilizando N-formilmetionina e são sensíveis a antibióticos antibacterianos.

As mitocôndrias são dinâmicas, constantemente sofrendo fissão e fusão com outras mitocôndrias; desta forma, podem realizar renovações regulares para evitar as alterações degenerativas que podem ocorrer devido a disfunções genéticas ou a danos por espécies reativas do oxigênio. As mitocôndrias renovam-se rapidamente, com meias-vidas estimadas variando de 1 a 10 dias, dependendo do tecido, da condição nutricional, das demandas metabólicas e do dano intercorrente. Como o óvulo contribui com a vasta maioria das organelas ao zigoto fertilizado, o DNA mitocondrial é quase totalmente *herdado pela mãe*. No entanto, como os constituintes proteicos das mitocôndrias são derivados da transcrição genética tanto nuclear quanto mitocondrial, as disfunções mitocondriais podem ser ligadas ao X, autossômicas ou herdadas da mãe.

As mitocôndrias fornecem o maquinário enzimático para a fosforilação oxidativa (e, portanto, a geração de energia relativamente eficiente, a partir dos substratos glicose e ácidos graxos). Elas também possuem papéis centrais no metabolismo anabólico e na regulação da morte celular programada, conhecida como "apoptose" (Fig. 1.11).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

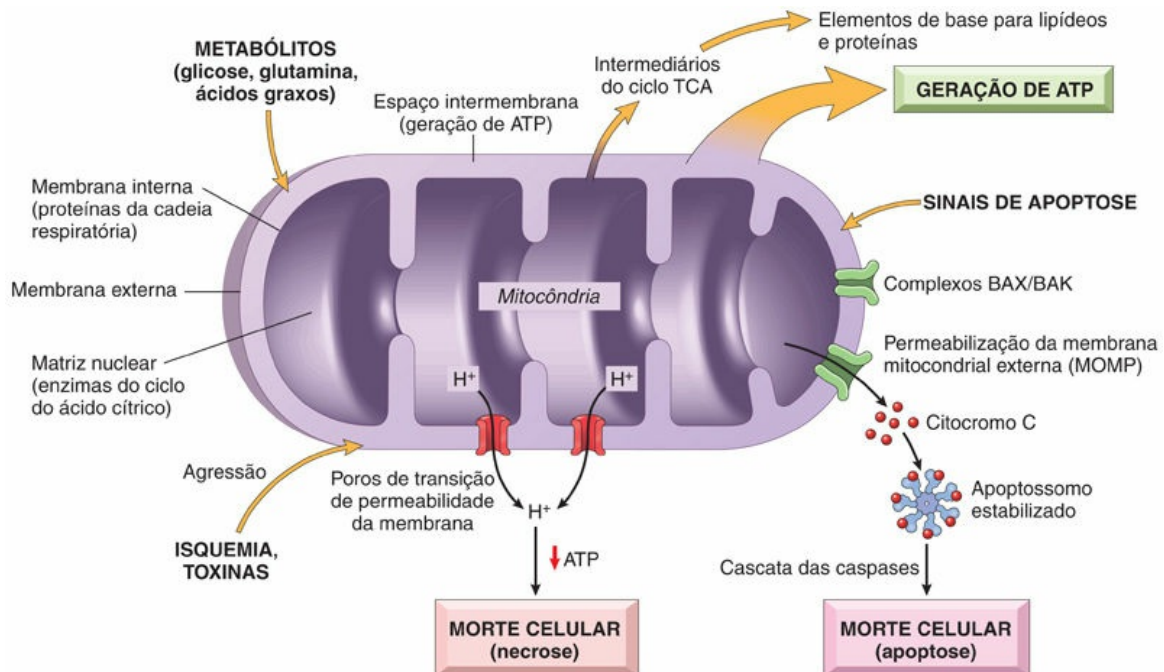



FIGURA 1.11 Funções da mitocôndria. Além da geração eficiente de ATP a partir dos substratos carboidratos e ácidos graxos, as mitocôndrias desempenham papel importante no metabolismo intermediário, atuando como fonte de moléculas utilizadas para a síntese de lipídeos e proteínas, além de terem participação fundamental nas decisões acerca de vida ou morte das células.

Geração de Energia. Cada mitocôndria possui duas membranas especializadas separadas. A membrana interna contém as enzimas da cadeia respiratória nas dobras das cristas. Ela envolve um espaço matricial central que abriga a maior parte das enzimas metabólicas, como as enzimas do ciclo do ácido cítrico. Na porção externa da membrana interna, está o espaço intermembranoso (sítio da síntese de ATP), o qual é, por sua vez, cercado pela membrana externa; esta é cravejada de proteínas porinas, que formam canais aquosos permeáveis a moléculas pequenas (< 5.000 dáltons). As moléculas maiores (e até mesmo algumas espécies polares menores) requerem transportadores específicos.

A principal fonte de energia necessária para exercer todas as funções celulares básicas provém do metabolismo oxidativo. As mitocôndrias oxidam substratos, formando CO_2 e, no processo, transferem elétrons de alta energia da molécula original (p. ex., glicose) para o oxigênio molecular, e dele para a água. A oxidação de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

diversos metabólitos ativa bombas de íons de hidrogênio (próton), as quais transferem íons H^+ da matriz central para o espaço intermembranoso. Conforme esses íons H^+ fluem de volta para seus gradientes eletroquímicos, a energia liberada é utilizada para a síntese de *ATP*.

Cabe ressaltar que a cadeia de transporte de elétrons não requer, necessariamente, associação à geração de ATP. Portanto, uma proteína da membrana interna enriquecida no tecido adiposo marrom denominada termogenina (ou UCP-1 = proteína desacopladora 1 – *uncoupling protein 1*) é uma transportadora de prótons capaz de dissipar o gradiente do próton (desacoplando-o da fosforilação oxidativa) sob forma de calor (termogênese sem tremor). Como são subprodutos naturais (embora geralmente em baixos níveis) da oxidação de substratos e do transporte de elétrons, as mitocôndrias também são fontes importantes de espécies reativas de oxigênio (p. ex., radicais livres de oxigênio, peróxido de hidrogênio); fundamentalmente, a hipóxia, a agressão tóxica ou até mesmo o envelhecimento mitocondrial podem gerar níveis significativamente elevados de estresse oxidativo intracelular.

Metabolismo Intermediário. A fosforilação oxidativa pura produz ATP abundante, mas também "queima" a glicose para formar CO_2 e H_2O, não deixando nenhuma molécula de carbono para ser utilizada como bloco de construção para lipídeos e proteínas. Por essa razão, as células em crescimento acelerado (tanto benignas quanto malignas) aumentam a captação de glicose e de glutamina, reduzindo sua produção de ATP por molécula de glicose – formando ácido lático na presença de oxigênio adequado – um fenômeno denominado efeito de Warburg (ou glicólise aeróbica). Tanto a glicose quanto a glutamina fornecem resíduos de carbono que iniciam o ciclo mitocondrial dos ácidos tricarboxílicos (*tricarboxylic acid* – TCA); no entanto, em vez de serem utilizados para a produção de ATP, os intermediários são "desviados" para a formação de lipídeos, ácidos nucleicos e proteínas. Assim, dependendo do estágio de crescimento celular, o metabolismo mitocondrial pode ser modulado para suportar a manutenção celular ou o seu crescimento. No fim das contas, os fatores de crescimento, os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

suprimentos nutritivos e a disponibilidade de oxigênio, bem como as vias de sinalização celular e os sensores que respondem a esses fatores exógenos, governam essas decisões metabólicas.

Morte celular. As mitocôndrias são como os notórios personagens Dr. Jekyll (o médico) e Sr. Hyde (o monstro). Por um lado, são fábricas de produção de energia na forma de ATP que permitem que as células sobrevivam; por outro, participam da condução à morte celular quando as células são expostas a estímulos nocivos aos quais não conseguem se adaptar. A participação das mitocôndrias nas duas principais formas de morte celular, necrose e apoptose, é discutida no Capítulo 2. Além de fornecerem ATP e metabólitos que viabilizam a maior parte das atividades celulares, as mitocôndrias também regulam o equilíbrio entre sobrevivência e morte das células.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Ativação celular

A comunicação celular é essencial para os organismos pluricelulares. No nível mais básico, determinados sinais extracelulares definem se uma célula vive ou morre, se ela permanece quiescente ou se será estimulada a exercer alguma função específica. Já a sinalização intercelular tem sua importância para garantir o desenvolvimento embrionário, para manter a organização tecidual e para assegurar que os tecidos respondam de maneira adaptativa e efetiva a variadas ameaças, tais como um trauma tecidual localizado ou uma infecção sistêmica. A perda da comunicação celular e dos "controles sociais" que mantêm normais os relacionamentos celulares pode levar ao crescimento desregulado (câncer) ou à resposta ineficaz a um estresse extrínseco (como no estado de choque).

Sinalização Celular

Cada célula individual está constantemente exposta a uma notável cacofonia de sinais, os quais devem ser "interpretados" e transformados em respostas que beneficiem o organismo como um todo. Alguns sinais podem induzir uma determinada célula a se diferenciar, outros podem estimular sua proliferação, e outros podem levá-la exercer uma função específica. Sinais múltiplos recebidos em conjunto podem, ainda, induzir uma outra resposta, completamente singular. Muitas células requerem certas influências apenas para continuarem vivas; na ausência de sinais exógenos apropriados, elas morrem por apoptose.

As fontes dos sinais a que a maioria das células responde podem ser classificadas dentro de diversos grupos:

- *Patógenos e danos a células vizinhas.* Muitas células possuem a capacidade inata de perceber e responder a células danificadas *(sinais de perigo)*, bem como a invasores externos, tais como microrganismos. Os receptores que geram estes sinais de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

perigo serão discutidos nos Capítulos 3 e 5.

- *Contatos célula-célula*, mediados por moléculas de adesão e/ou junções comunicantes. Conforme mencionado anteriormente, a *sinalização por junções comunicantes* é realizada entre células adjacentes por meio de conexons hidrofílicos que permitem a movimentação de íons pequenos (p. ex., cálcio), diversos metabólitos e moléculas mensageiras secundárias potenciais, como o cAMP.
- *Contatos célula-MEC*, mediados por integrinas, serão discutidos no Capítulo 3 no contexto da ligação de leucócitos a outras células durante a inflamação.
- *Moléculas secretadas.* Dentre as moléculas secretadas mais importantes, estão incluídos os *fatores de crescimento*, que serão discutidos adiante; as *citocinas* – um termo reservado para mediadores da inflamação e da resposta imune (também discutidos nos Caps. 3 e 5) – e os *hormônios*, que são secretados por órgãos endócrinos e que atuam sobre diferentes tipos de células (Cap. 20).

As vias de sinalização também podem ser classificadas em tipos diferentes, de acordo com as relações espaciais entre as células que enviam e as que recebem:

- *Sinalização parácrina.* Apenas as células da vizinhança imediata são afetadas. A sinalização parácrina pode envolver moléculas transmembrana de "envio", as quais ativam receptores nas células adjacentes, ou fatores secretados, que são difundidos apenas em distâncias curtas. Em alguns casos, esta última situação ocorre por meio da forte ligação de fatores previamente secretados na MEC.
- A *sinalização autócrina* ocorre quando as moléculas secretadas por uma célula afetam a própria célula. Isso pode servir como meio para afetar grupos de células submetidas a processos de diferenciação sincronizada durante o desenvolvimento, ou pode ser utilizada para ampliar (retroalimentação [ou *feedback*]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

positiva) ou reduzir (retroalimentação [ou *feedback*] negativa) uma resposta.

- *Sinalização sináptica.* Neurônios ativados secretam *neurotransmissores* nas junções celulares especializadas (*sinapses*) de células-alvo.
- *Sinalização endócrina.* Um hormônio é liberado na corrente sanguínea e atua sobre células-alvo a distância.

Independentemente da natureza de um estímulo extracelular (parácrino, sináptico ou endócrino), o sinal que ele expressa é transmitido para a célula por meio de uma proteína *receptora* específica. As moléculas sinalizadoras (*ligantes*) ligam-se a seus receptores específicos e iniciam uma cascata de eventos intracelulares que culminam com a resposta celular desejada. Os ligantes geralmente possuem alta afinidade pelos receptores e, em concentrações fisiológicas, ligam-se a receptores com impressionante especificidade. Os receptores podem estar presentes na superfície celular ou no interior da célula (Fig. 1.12):

- Os *receptores intracelulares* incluem fatores de transcrição que são ativados por ligantes lipossolúveis que transitam facilmente através das membranas plasmáticas. Como exemplo, têm-se a vitamina D e os hormônios esteroides, os quais ativam receptores nucleares para hormônios. Em outros contextos, um ligante de sinalização pequeno e/ou apolar pode ser difundido para as células adjacentes. Este é o caso do óxido nítrico (NO), por meio do qual as células endoteliais regulam a pressão intravascular. O NO é gerado por uma célula endotelial ativada, sendo, então, difundido para células de músculo liso adjacentes; lá, ativa a guanilil- ciclase, gerando GMP cíclico, um segundo mensageiro intracelular, levando ao relaxamento da musculatura lisa.
- Os *receptores de superfície celular* geralmente são proteínas transmembrana com domínios extracelulares que se ligam a ligantes de ativação. Dependendo do receptor, a ligação ao

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ligante pode (1) abrir canais iônicos (tipicamente na sinapse entre células eletricamente excitáveis); (2) ativar uma proteína regulatória ligada à GTP (*proteína G*) associada; (3) ativar uma enzima endógena ou associada, frequentemente uma tirosina cinase; ou (4) desencadear um evento proteolítico ou uma alteração na ligação ou estabilidade proteica, que ativa um fator de transcrição latente. As atividades (2) e (3) estão relacionadas com vias de sinalização de fatores de crescimento que ativam a proliferação celular, enquanto a atividade (4) é uma característica comum a múltiplas vias (p. ex., Notch, Wnt e Hedgehog), que regulam o desenvolvimento normal. Como se pode esperar, os sinais recebidos por receptores de superfície celular estão frequentemente alterados nas disfunções de desenvolvimento e no câncer.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

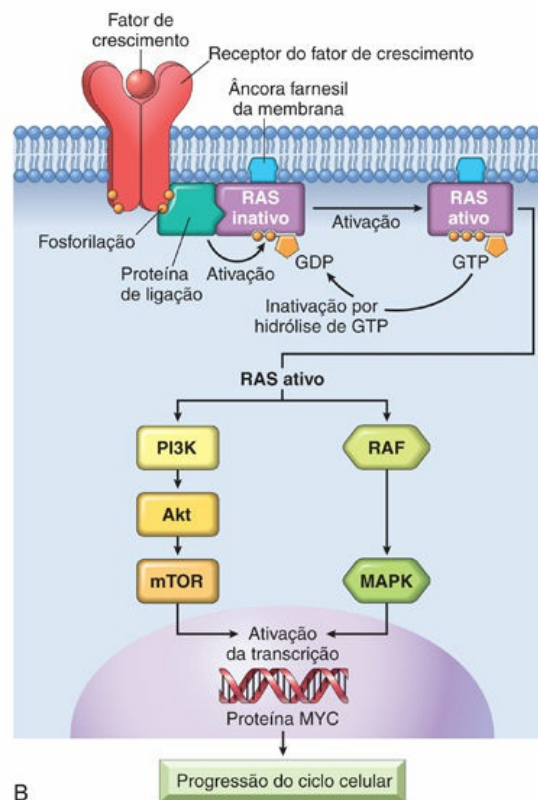
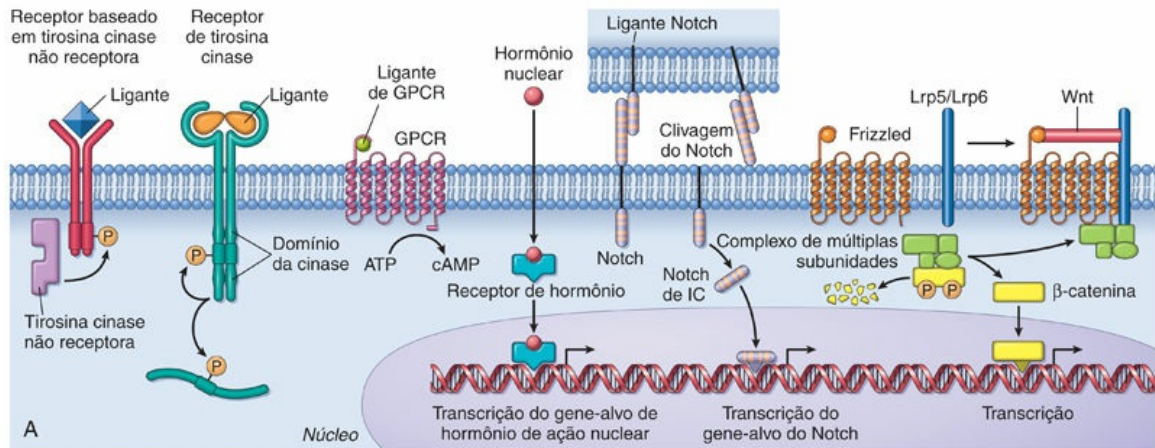



FIGURA 1.12 Sinalização mediada por receptores. (A) Categorias de receptores sinalizadores, incluindo receptores que utilizam: uma tirosina cinase não receptora; uma tirosina cinase receptora; um receptor nuclear que se liga a seu ligante e pode, assim, influenciar a transcrição; um receptor de membrana de sete domínios ligado a proteínas G heterotriméricas; o receptor Notch, que reconhece um ligante em uma célula distinta e que é clivado, expondo um fragmento intracelular capaz de entrar no núcleo e influenciar a transcrição de genes-alvo específicos; e a via Wnt/Frizzled, cuja ativação libera β-catenina intracelular de um complexo proteico que normalmente ativaria sua degradação constitutiva. A β-catenina liberada pode, então, migrar para o núcleo, atuando como fator de transcrição. As proteínas receptoras 5 e 6 relacionadas com a lipoproteína de baixa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

densidade (LDL), Lpr5/Lpr6, são altamente homólogas e atuam como correceptores na sinalização de Wnt/Frizzled. (B) Sinalização de um receptor com base de tirosina cinase. A ligação do fator de crescimento (ligante) leva à dimerização e autofosforilação de resíduos de tirosina. A anexação de proteínas adaptadoras (ou pontes) une o receptor à RAS inativa ligada à GDP, permitindo que a GDP seja deslocado para formar GTP e produzindo RAS ativada. A RAS ativada interage e ativa a RAF (também conhecida como *MAP cinase cinase cinase*). Esta cinase, então, fosforila a proteína cinase ativada por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase* – MAPK), e a MAP cinase ativada fosforila outras proteínas citoplasmáticas e outros fatores de transcrição nucleares, gerando respostas celulares. A RAS ativada também pode interagir com outros componentes, tais como fosfatidil-3-cinase (*phosphatidyl 3-kinase* – PI3 cinase), que ativa outros sistemas de sinalização. A cascata é encerrada quando a RAS ativada eventualmente hidrolisa GTP em GDP, convertendo a RAS para sua forma inativa. Mutações na RAS levam a um atraso na hidrólise do GTP, levando, portanto, a aumento da sinalização proliferativa. *GDP*, difosfato de guanosina; *GTP*, trifosfato de guanosina; *mTOR* (*mammalian target of rapamycin*), proteína-alvo da rapamicina em mamíferos.

Vias de Transdução de Sinal

A interação de um ligante a um receptor de superfície celular medeia a sinalização por meio da indução da agregação do receptor (*ligação cruzada* ou *crosslinking do receptor*) ou de outras alterações conformacionais (Fig. 1.12). A característica comum é que todas essas perturbações geram alteração no estado físico do domínio intracelular do receptor que, então, desencadeia novos eventos bioquímicos, culminando com a transdução do sinal.

Os receptores celulares estão agrupados dentro de diversos tipos, de acordo com os mecanismos de sinalização que utilizam e as vias bioquímicas intracelulares que ativam (Fig. 1.12). A sinalização de receptores geralmente leva à formação ou à modificação de intermediários bioquímicos e/ou à ativação de enzimas para, então, gerar fatores de transcrição ativos que entram no núcleo e alteram a expressão gênica:

- *Receptores associados às atividades das cinases.* A fosforilação a jusante é uma via comum de transdução de sinal. As

******ebook converter DEMO Watermarks*******

alterações na geometria do receptor podem estimular a atividade do receptor intrínseco *proteína cinase*, ou então promover a atividade enzimática de cinases intracelulares recrutadas. Essas cinases adicionam resíduos de fosfato carregados a moléculas-alvo. As *tirosina cinases* fosforilam resíduos específicos de tirosina, ao passo que as *serina/treonina cinases* adicionam fosfatos a resíduos distintos de serina ou treonina, e as *cinases lipídicas* fosforilam substratos lipídicos. Para cada evento de fosforilação, também há potencial *fosfatase* contrarregulatória, que é uma enzima capaz de remover o resíduo de fosfato, modulando, assim, a sinalização; em geral, as fosfatases exercem papel de inibição da transdução de sinal.

- Os *receptores de tirosina cinases* (*receptor tyrosine kinases – RTKs*) são proteínas de membrana integrais (p. ex., receptores para insulina, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento derivado de plaquetas [*platelet-derived growth factor* – PDGF]); a ligação cruzada induzida pelos ligantes ativa os domínios intrínsecos da tirosina cinase localizados nas suas caudas citoplasmáticas.
- Diversos tipos de receptores não apresentam atividade intrínseca catalítica (p. ex., receptores do sistema imune, alguns receptores de citocinas e integrinas). Para estes, uma proteína intracelular independente – conhecida como *tirosina cinase não receptora* – interage com os receptores após a interação com o ligante, fosforilando regiões específicas do receptor ou de outras proteínas. O homólogo celular da proteína transformadora do vírus do sarcoma de Rous, denominado SRC, é o protótipo para uma família importante dessas tirosina cinases não receptoras (*cinases da família Src*). O SRC possui regiões funcionais exclusivas denominadas domínios de *homologia a Src* (*Src-homology – SH*); os domínios SH2 tipicamente se ligam a receptores fosforilados por outra cinase, permitindo a agregação de múltiplas enzimas, enquanto os domínios SH3 medeiam as interações entre proteínas, geralmente envolvendo domínios ricos em prolina.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Os *receptores acoplados à proteína G* são polipeptídeos que caracteristicamente atravessam a membrana plasmática sete vezes (por isso também são conhecidos como receptores hepta-helicoidais ou receptores serpentina); mais de 1.500 receptores deste tipo já foram identificados. Após a interação com o ligante, o receptor associa-se a uma proteína de ligação à trifosfato de guanosina (GTP) intracelular (proteína G). No nível basal, essas proteínas G contêm difosfato de guanosina (GDP); a interação com um complexo receptor-ligante resulta na ativação da proteína G, por meio da troca de GDP por GTP. A sinalização seguinte geralmente envolve a geração de cAMP e inositol-1,4,5,-trifosfato (IP_3), este último librando cálcio do RE.
- *Receptores nucleares.* Os ligantes lipossolúveis podem se difundir para o interior das células, onde interagem com proteínas intracelulares, formando um complexo receptor-ligante que interage diretamente com o DNA nuclear; os resultados podem ser a ativação ou a repressão da transcrição gênica.
- *Outras classes de receptores.* Outros receptores – originalmente reconhecidos como importantes durante o desenvolvimento embrionário e para a determinação do destino da célula – têm tido, desde então, suas participações atribuídas a células maduras, especialmente no sistema imune. Estas vias dependem de interações entre proteínas, e não de atividades enzimáticas, para a transdução de sinal, o que pode permitir um controle bastante preciso.
    - Proteínas receptoras da família *Notch*: a interação de ligantes a receptores Notch leva à clivagem proteolítica do receptor, com consequente translocação nuclear do domínio citoplasmático (Notch intracelular), formando um complexo de transcrição.
    - Os ligantes de proteína *Wnt* atuam por meio de uma via envolvendo a família de receptores

******ebook converter DEMO Watermarks*******

transmembrana *Frizzled*, responsáveis pela regulação dos níveis intracelulares de β-catenina. Na ausência de Wnt, a β-catenina torna-se alvo da degradação pela via ubiquitina-proteassomo. A ligação da Wnt ao Frizzled (e outros correceptores) recruta outras proteínas que interrompem o complexo degradação-marcação. Isso estabiliza a β-catenina, que é então deslocada para o núcleo, formando um complexo de transcrição.

Proteínas de Sinalização Modular, Eixos *(Hubs)* e Nós *(Nodes)*

A visão *linear* tradicional da sinalização – na qual a ativação de receptores desencadeia uma sequência ordenada de intermediários bioquímicos que culminam com alterações na expressão gênica e com a resposta biológica desejada – é demasiadamente simplista. Ao contrário, está cada vez mais claro que qualquer sinal inicial resulta em múltiplos efeitos primários e secundários, cada um dos quais contribuindo com o desfecho em graus variados. Isso é especialmente verdadeiro no caso de vias de sinalização que dependem da atividade enzimática, que tipicamente modulam uma rede de polipeptídeos com interações complexas. Por exemplo, a fosforilação de qualquer proteína pode permitir que ela se associe a um conjunto de outras moléculas, gerando múltiplos efeitos, tais como:

- Ativação (ou inativação) enzimática.
- Localização nuclear (ou citoplasmática) de fatores de transcrição (ver mais adiante).
- Ativação (ou inativação) de fator de transcrição.
- Polimerização (ou despolimerização) de actina.
- Degradação (ou estabilização) proteica.
- Ativação de ciclos inibidores (ou estimuladores) de retroalimentação (*feedback*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As *proteínas adaptadoras* exercem papel essencial na organização das vias de sinalização intracelular. Essas proteínas atuam como conectores moleculares que se unem, fisicamente, a diferentes enzimas, promovendo a montagem de complexos; as adaptadoras podem ser proteínas integrais de membrana ou proteínas citosólicas. Uma adaptadora típica pode conter alguns domínios específicos (p. ex., SH2 ou SH3) que medeiam interações entre proteínas. As adaptadoras podem determinar os eventos de sinalização subsequentes pela influência sobre as proteínas recrutadas para os complexos de sinalização.

De forma análoga às redes de computação, os complexos proteína-proteína podem ser considerados *nós (nodes)*, e os eventos bioquímicos alimentando ou emanando desses nós podem ser comparados aos *eixos (hubs)*. A transdução de sinal pode, portanto, ser visualizada como uma forma de fenômeno em rede; a compreensão desta complexidade de ordem superior é a esfera da *biologia sistêmica*, envolvendo um "casamento" da biologia com a computação.

Fatores de Transcrição

A maioria das vias de transdução de sinal culmina com a influência sobre a função celular por meio da modulação da transcrição gênica pela ativação e localização nuclear de fatores de transcrição. As alterações conformacionais dos fatores de transcrição (p. ex., após a fosforilação) podem permitir sua translocação para o núcleo, ou podem expor sítios específicos de DNA ou de ligação a proteínas. Os fatores de transcrição podem acionar a expressão de um grupo relativamente limitado de genes, ou podem gerar efeitos bem mais abrangentes sobre a expressão gênica. Dentre os fatores de transcrição que regulam a expressão dos genes necessários para o crescimento, estão MYC e JUN; enquanto o fator de transcrição que desencadeia a expressão de genes que interrompem o crescimento é a p53. Os fatores de transcrição possuem um desenho modular, que frequentemente contém domínios de ligação ao DNA e outros que interagem com outras proteínas, como componentes do complexo da RNA polimerase necessários para a transcrição.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Os domínios de ligação ao DNA permitem que haja ligações específicas a sequências curtas de DNA. Atualmente, sabe que, enquanto alguns sítios de ligação de fatores de transcrição são encontrados em promotores, próximo aos sítios em que a transcrição se inicia, a maioria dos fatores de transcrição liga-se de forma abrangente por todo o genoma, inclusive a elementos regulatórios de largo alcance, como os ativadores. Estes atuam retornando para os genes promotores, estando, portanto, localizados próximos aos genes que eles regulam, apesar de poder parecer afastados em termos de sequência genômica. Tais percepções salientam a importância da organização da cromatina na regulação da expressão gênica, em situações tanto de normalidade quanto patológicas.
- Para um fator de transcrição induzir a transcrição, ele deve também possuir domínios de interação proteína-proteína que, direta ou indiretamente, recrutem enzimas modificadoras de histona, complexos de remodelamento de cromatina e (principalmente) a RNA polimerase – o grande complexo enzimático multiproteico que é responsável pela síntese de RNA.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Fatores de crescimento e receptores

Um dos principais papéis dos fatores de crescimento é estimular a atividade de proteínas necessárias para a sobrevivência, o crescimento e a divisão da célula. A atividade dos fatores de crescimento é mediada por sua ligação a receptores específicos para, então, influenciar a expressão de genes que podem:

- Promover a entrada das células no ciclo celular.
- Liberar bloqueios à progressão do ciclo celular (promovendo, assim, a replicação).
- Prevenir a apoptose.
- Otimizar a biossíntese dos componentes celulares (ácidos nucleicos, proteínas, lipídeos, carboidratos) necessários para uma célula-mãe gerar duas células-filhas.

Apesar de alguns fatores de crescimento serem proteínas que "apenas" estimulam a proliferação e/ou a sobrevivência da célula, é importante lembrar que elas também podem desencadear uma série de outras atividades, como a migração, a diferenciação e a capacidade de síntese. Alguns dos fatores de crescimento relevantes para regeneração e reparo teciduais estão listados na Tabela 1.1 e são descritos mais à frente, no Capítulo 3.

Tabela 1.1

Fatores de Crescimento Envolvidos na Regeneração e no Reparo

Fator de Crescimento	Fontes	Funções
Fator de crescimento epidérmico (EGF)	Macrófagos ativados, glândulas salivares, ceratinócitos e muitas outras células	Mitogênica para ceratinócitos e fibroblastos; estimula a migração de ceratinócitos; estimula a formação de tecido de granulação
Fator transformador de crescimento-alfa (TGF-α)	Macrófagos ativados, ceratinócitos e muitos outros tipos celulares	Estimula a proliferação de hepatócitos e de muitas outras células epiteliais
Fator de crescimento de hepatócito (HGF)	Fibroblastos, células estromais do fígado, células endoteliais	Otimiza a proliferação de hepatócitos e de outras células epiteliais; aumenta a motilidade celular

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(fator dispersante)		
Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF)	Células mesenquimais	Estimula a proliferação de células endoteliais; aumenta a permeabilidade vascular
Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)	Plaquetas, macrófagos, células endoteliais, células de músculo liso, ceratinócitos	Quimiotático para neutrófilos, macrófagos, fibroblastos e células de músculo liso; ativa e estimula a proliferação de fibroblastos, células endoteliais e outras células; estimula a síntese de proteínas da MEC
Fatores de crescimento de fibroblasto (FGFs), como o ácido (FGF-1) e o básico (FGF-2)	Macrófagos, mastócitos, células endoteliais, muitas outras células	Quimiotáticos e mitogênicos para fibroblastos; estimulam a angiogênese e a síntese de proteínas da MEC
Fator transformador de crescimento-beta (TGF- β)	Plaquetas, linfócitos T, macrófagos, células endoteliais, ceratinócitos, células de músculo liso, fibroblastos	Quimiotático para leucócitos e fibroblastos; estimula a síntese de proteínas na MEC; suprime a inflamação aguda
Fator de crescimento de ceratinócito (KGF) (i. e., FGF-7)	Fibroblastos	Estimula migração, proliferação e diferenciação dos ceratinócitos

MEC, Matriz extracelular

Os fatores de crescimento podem estar envolvidos na proliferação de células tanto em estado de homeostasia quanto após agressão, situação em que as células irreversivelmente danificadas devem ser substituídas. A proliferação descontrolada pode ocorrer quando a atividade do fator de crescimento está desregulada ou quando as vias de sinalização de fatores de crescimento encontram-se alteradas para um estado constitutivamente ativo. Portanto, muitos genes de vias de fatores de crescimento são *proto-oncogenes*, de maneira que mutações de ganho de função desses genes podem convertê-los em oncogenes capazes de causar proliferação celular desenfreada e a formação de tumor. A discussão que se segue trata resumidamente de alguns fatores de crescimento selecionados, que estão envolvidos com processos proliferativos importantes de reparo e regeneração teciduais; em virtude dos seus efeitos proliferativos, eles também são capazes de desencadear a tumorigênese. Embora todos os fatores de crescimento aqui descritos envolvam receptores com atividade intrínseca de cinases, outros fatores de crescimento podem realizar a sinalização por meio de cada uma das variadas vias apresentadas na Fig. 1.12.

- *Fator de crescimento epidérmico e fator transformador de*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

crescimento-alfa. Estes dois fatores pertencem à família EGF (*epidermal growth fator*) e se ligam aos mesmos receptores, o que explica suas atividades biológicas comuns. O EGF e o TGF-α (*transforming growth factor-α*) são produzidos por macrófagos e por diversas células epiteliais, e são mitogênicos para hepatócitos, fibroblastos e uma gama de células epiteliais do hospedeiro. A "família de receptores de EGF" inclui quatro receptores de membrana com atividade de tirosina cinase intrínseca; o mais bem-caracterizado é o EGFR1, também conhecido como ERB-B1, ou simplesmente EGFR. Mutações e/ou amplificações do EGFR1 ocorrem frequentemente em uma grande quantidade de neoplasias, como a de pulmão, a de cabeça e pescoço, a de mama e a de cérebro. O receptor ERBB2 (também chamado HER2) é superexpresso em um subconjunto de câncer de mama. Para o tratamento de determinados tumores, muitos destes receptores têm sido combatidos com sucesso por anticorpos e pequenas moléculas antagonistas.

- *Fator de crescimento de hepatócito*. O fator de crescimento de hepatócito (*hepatocyte growth fator* – HGF; também conhecido como fator de dispersão) possui efeitos mitogênicos nos hepatócitos e na maioria das células epiteliais. O HGF atua promovendo a morfogênese durante o desenvolvimento embrionário (ou seja, influencia o padrão de diferenciação tecidual), promove a migração celular (daí sua nomenclatura como fator de dispersão) e aumenta a sobrevivência do hepatócito. O HGF é produzido por fibroblastos e pela maioria das células mesenquimais, bem como pelas células endoteliais e pelas demais células do fígado (que não sejam hepatócitos). É sintetizado como um precursor inativo (pró-HGF) que é proteoliticamente ativado por proteases de serina liberadas no sítio do dano. O receptor para HGF é o MET, que possui atividade de tirosina cinase intrínseca. Ele está frequentemente superexpresso ou mutante em tumores, principalmente nos carcinomas papilares de tireoide e nos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

carcinomas renais. Diante disso, inibidores de MET vêm sendo estudados como terapia contra o câncer.

- *Fator de crescimento derivado de plaqueta*. O PDGF (*platalet-derived growth factor*) é uma família de diversas proteínas fortemente relacionadas, cada uma delas com duas cadeias (identificadas por pares de letras). Três isoformas do PDGF (AA, AB e BB) são constitutivamente ativas, enquanto o PDGF-CC e o PDGF-DD necessitam de ativação por clivagem proteolítca. O PDGF encontra-se armazenado em grânulos nas plaquetas e é liberado após a ativação plaquetária. Apesar de originalmente ter sido isolado das plaquetas (daí o nome), ele também é produzido por inúmeras outras células, incluindo macrófagos ativados, endotélio, células de músculo liso e células de vários tumores. Todas as isoformas do PDGF exercem seus efeitos por meio da ligação a dois receptores de superfície celular (PDGR α e β), ambos possuindo atividade de tirosina cinase intrínseca. O PDGF induz a proliferação de fibroblastos, endotélio e células de músculo liso, a síntese de matriz e é quimiotático para essas células (e para células inflamatórias), promovendo, assim, o recrutamento de células para áreas de inflamação e dano tecidual.
- *Fator de crescimento vascular endotelial.* Os fatores de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) – VEGF-A, -B, -C e -D, bem como o PIGF (fator de crescimento placentário – *placental growth factor*) – são uma família de proteínas homodiméricas. O VEGF-A geralmente é referido como simplesmente VEGF; ele é o principal fator responsável pela *angiogênese*, induzindo o desenvolvimento de vasos sanguíneos, após o dano ou nos tumores. Comparativamente, o VEGF-B e o PIGF estão envolvidos no desenvolvimento vascular embrionário, e VEGF-C e -D estimulam tanto a angiogênese quanto o desenvolvimento de vasos linfáticos (*linfangiogênese*). Os VEGFs também estão envolvidos na manutenção do revestimento de células

******ebook converter DEMO Watermarks*******

endoteliais em vasos maduros. Sua expressão é maior nas células epiteliais adjacentes ao endotélio fenestrado (p. ex., podócitos nos rins, epitélio pigmentar na retina e o plexo coroide no cérebro). O VEGF induz a angiogênese por meio da promoção de migração e proliferação das células endoteliais (germinação capilar), bem como a formação da luz vascular. Os VEGFs também induzem a dilatação vascular e o aumento na permeabilidade vascular. Como pode se esperar, a hipóxia é o maior indutor da produção de VEGF, por meio das vias envolvidas na ativação do fator de transcrição denominado fator induzido por hipóxia (*hypoxia-inducible factor* – HIF-1). Outros indutores de VEGF – produzidos nos sítios de inflamação ou de cicatrização – incluem PDGF e TGF-α.

Os VEGFs se ligam a uma família de receptores de tirosina cinases (VEGFR-1, -2 e -3). O VEGFR-2 é altamente expresso no endotélio e é o mais importante para a angiogênese. Anticorpos contra VEGF já foram aprovados para o tratamento de inúmeros tumores, tais como cânceres de rim e cólon, pois estes tumores requerem a angiogênese para seu espalhamento e crescimento. Anticorpos anti-VEGF também têm sido utilizados para muitas doenças oftálmicas, incluindo a degeneração macular relacionada com a idade "molhada" (DMRI, uma doença de angiogênese inadequada e permeabilidade vascular que gera cegueira, com início na idade adulta); a retinopatia da prematuridade; e os vasos frágeis que levam ao edema macular diabético. Por fim, níveis aumentados de versões solúveis de VEGFR-1 (s-FLT-1) em gestantes podem contribuir para a pré-eclâmpsia (hipertensão e proteinúria) por meio do "consumo" do VEGF livre necessário para a manutenção do endotélio normal.

- *Fator de crescimento de fibroblasto.* O fator de crescimento de fibroblasto (*fibroblast growth factor* – FGF) é uma família de fatores de crescimento contendo mais de 20 membros. Os FGF ácidos (aFGF ou FGF-1) e básicos (bFGF ou FGF-2) são os mais bem caracterizados; o FGF-7 também é conhecido como fator

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de crescimento de ceratinócito (*keratinocyte growth factor* – KGF). Os FGFs liberados associam-se ao heparan-sulfato na MEC, que serve como reservatório para fatores inativos que podem ser subsequentemente liberados pela proteólise (p. ex., em sítios de cicatrização de feridas). Os FGFs realizam a transdução de sinal por meio de quatro receptores de tirosina cinase (FGFR 1-4). Os FGFs contribuem para respostas de cicatrização de feridas, hematopoese e desenvolvimento; o bFGF também possui todas as atividades necessárias para a angiogênese.

- *Fator transformador de crescimento-β.* O TGF-β (*transforming growth factor-β*) possui três isoformas (TGF-β1, TGF-β2 e TGF-β3) que pertencem a uma família de aproximadamente 30 membros, incluindo proteínas morfogenéticas ósseas (*bone morphogenetic proteins* – BMPs), activinas, inibinas e a substância inibidora de Müller. O TGF-β1 possui a distribuição mais extensa, e é comumente mencionado simplesmente como TGF-β. Trata-se de uma proteína homodimérica produzida por diversos tipos celulares, como plaquetas, endotélio e células inflamatórias mononucleares. O TGF-β é secretado na forma de um precursor que requer proteólise para formar a proteína biologicamente ativa. Há dois receptores de TGF-β, ambos com atividade de serina/treonina cinase, a qual induz a fosforilação de diversos fatores de transcrição citoplasmáticos derivados, denominados *Smads*. Os Smads fosforilados formam heterodímeros com a Smad4, permitindo a translocação nuclear e a associação a outras proteínas que se ligam ao DNA para ativar ou inibir a transcrição gênica. O TGF-β produz efeitos múltiplos e, muitas vezes, opostos, dependendo do tipo de tecido e dos sinais simultâneos. Os agentes que apresentam essa multiplicidade de efeitos denominam-se *pleiotrópicos*, e o TGF-β é dito "demasiadamente pleiotrópico". Primariamente, o TGF-β desencadeia a formação de cicatriz, estimulando a síntese de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

matriz pela redução na atividade da metaloproteinase de matriz (*matrix metalloproteinase* – MMP) e pelo aumento da atividade de inibidores teciduais de proteinases (*tissue inhibitors of proteinases* – TIMPs). O TGF-β também freia a inflamação que acompanha a cicatrização tecidual por meio da inibição da proliferação linfocitária e da atividade de outros leucócitos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Matriz extracelular

A MEC é uma rede de proteínas intersticiais que constitui uma proporção significativa de qualquer tecido. **As interações celulares com a MEC são cruciais para o desenvolvimento e para a cicatrização, bem como para a manutenção da arquitetura tecidual normal** (Fig. 1.13). Muito mais do que uma simples "preenchedora do espaço" ao redor das células, a MEC exerce uma série de funções fundamentais:

- *Suporte mecânico* para ancoragem e migração celulares e manutenção da polaridade celular.
- *Controle da proliferação celular,* por meio da ligação e exibição de fatores de crescimento e da sinalização por receptores celulares da família da integrina. A MEC fornece um depósito para diversos fatores de crescimento latentes que podem ser ativados em um foco de dano tecidual ou inflamação.
- *Estrutura para a renovação tecidual.* Como a manutenção do tecido normal requer uma membrana basal ou uma estrutura estromal, a integridade de membrana basal ou do estroma das células parenquimais é fundamental para a regeneração organizada dos tecidos. Portanto, a destruição da MEC resulta em regeneração e reparo defeituosos, como ocorre, por exemplo, na cirrose hepática, devido ao colapso do estroma hepático que acontece em várias formas de hepatite.
- *Estabelecimento de microambientes teciduais.* A membrana basal atua como fronteira entre o epitélio e o tecido conjuntivo subjacente; não fornece apenas suporte ao epitélio, mas também é funcional, por exemplo, nos rins, fazendo parte do aparelho de filtração.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

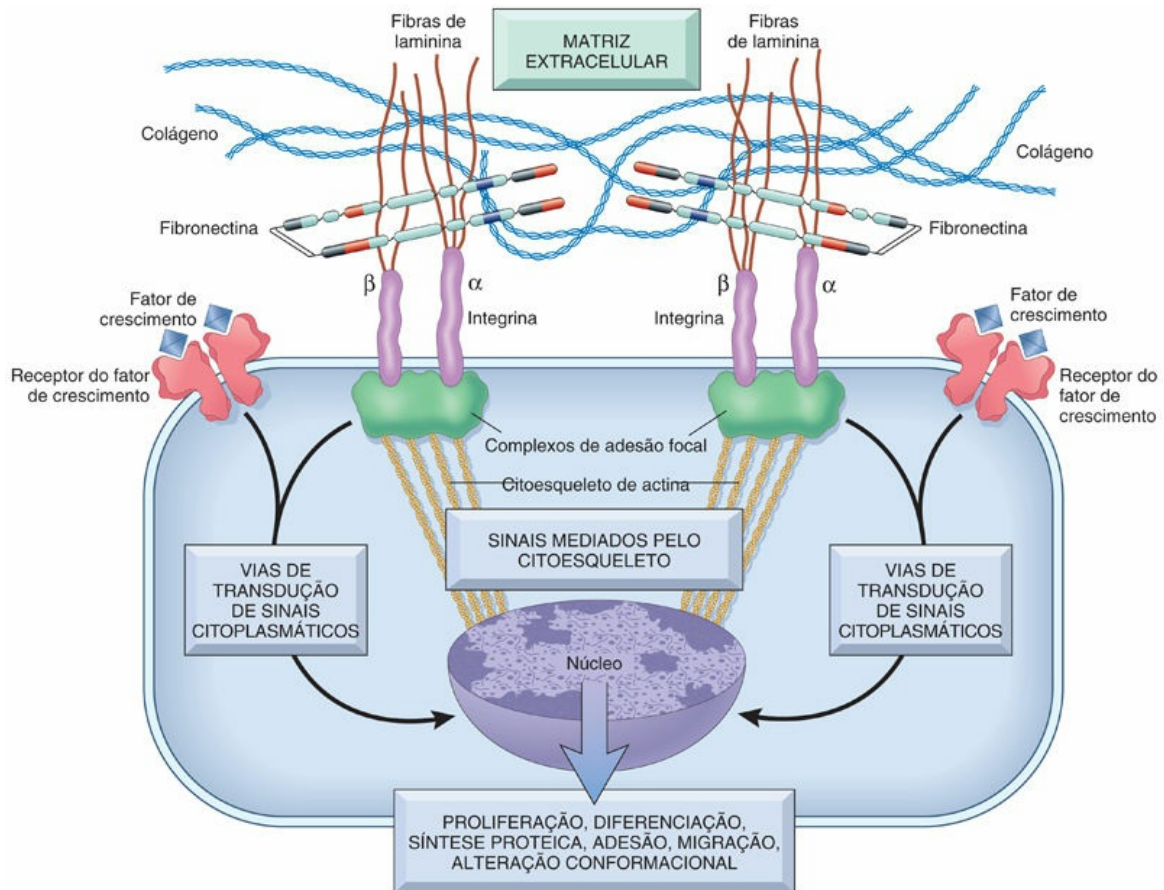



FIGURA 1.13 Interações da MEC com a sinalização celular mediada por fatores de crescimento. As integrinas da superfície celular interagem com o citoesqueleto em complexos de adesão focal (agregados proteicos que incluem a vinculina, a α-actina e a talina; ver Fig. 1.16C). Isso pode desencadear a produção de mensageiros intracelulares ou pode gerar a transdução direta dos sinais para o núcleo. Os receptores de superfície celular para fatores de crescimento podem ativar vias de transdução de sinal que se sobrepõem às mediadas por integrinas. Os sinais de componentes da MEC e os fatores de crescimento podem ser integrados pelas células para a produção de uma determinada resposta, como alterações na proliferação, na locomoção, e/ou na diferenciação.

A MEC encontra-se em constante remodelamento; sua síntese e sua degradação acompanham a morfogênese, a regeneração e o reparo teciduais, a fibrose crônica e a invasão e a metástase tumorais. A MEC é encontrada em duas formas básicas: matriz intersticial e membrana basal (Fig. 1.14).

- A *matriz intersticial* está presente nos espaços entre as células

******ebook converter DEMO Watermarks*******

no tecido conjuntivo, e entre o epitélio parenquimatoso e as estruturas de suporte vascular e de musculatura lisa subjacentes. A matriz intersticial é sintetizada por células mesenquimais (p. ex., fibroblastos), formando um gel tridimensional amorfo. Seus principais constituintes são os colágenos fibrilar e não fibrilar, bem como a fibronectina, a elastina, os proteoglicanos, os hialuronatos e outros (ver mais adiante).

- *Membrana basal.* A disposição aparentemente aleatória da matriz intersticial no tecido conjuntivo torna-se altamente organizada ao redor das células epiteliais, endoteliais e do músculo liso, formando a especializada *membrana basal*. Esta é sintetizada em conjunto pelo epitélio suprajacente e pelas células mesenquimais subjacentes, formando uma malha achatada e lamelar em forma de "rede de galinheiro" (embora seja nomeada *membrana*, é consideravelmente porosa). Os principais constituintes são o colágeno não fibrilar tipo IV e a laminina.

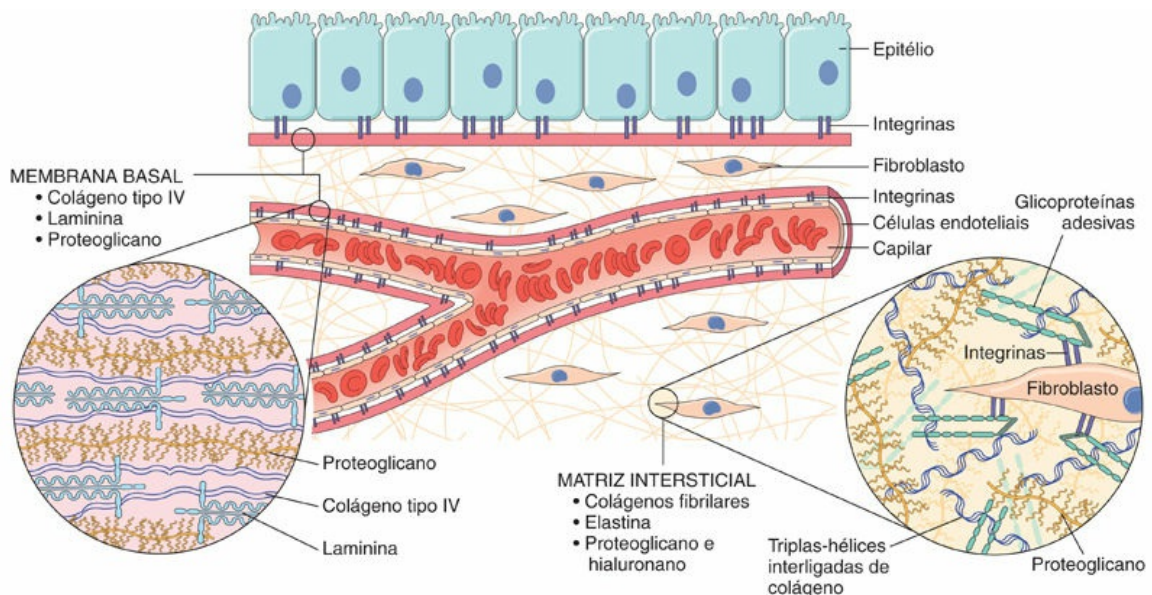



FIGURA 1.14 Principais componentes da MEC, incluindo colágenos, proteoglicanos e glicoproteínas adesivas. Tanto as células epiteliais quanto as mesenquimais (p. ex., fibroblastos) interagem com a MEC por meio das integrinas. As membranas basais e a MEC intersticial

******ebook converter DEMO Watermarks*******

possuem arquitetura e composição geral diferentes, embora determinados componentes estejam presentes em ambas. Por uma questão de simplificação, muitos componentes da MEC (p. ex., a elastina, a fibrilina, o ácido hialurônico e o sindecano) não foram incluídos.

Componentes da Matriz Extracelular

Os componentes da MEC são classificados em três grupos de proteínas (Fig. 1.15):

- *Proteínas estruturais fibrosas*, tais como colágenos e elastinas, conferindo resistência à tração e retração.
- *Géis hidratados*, tais como proteoglicanos e hialuronano, que fornecem resistência compressiva e lubrificação.
- *Glicoproteínas adesivas,* que ligam os elementos da MEC uns aos outros e às células.

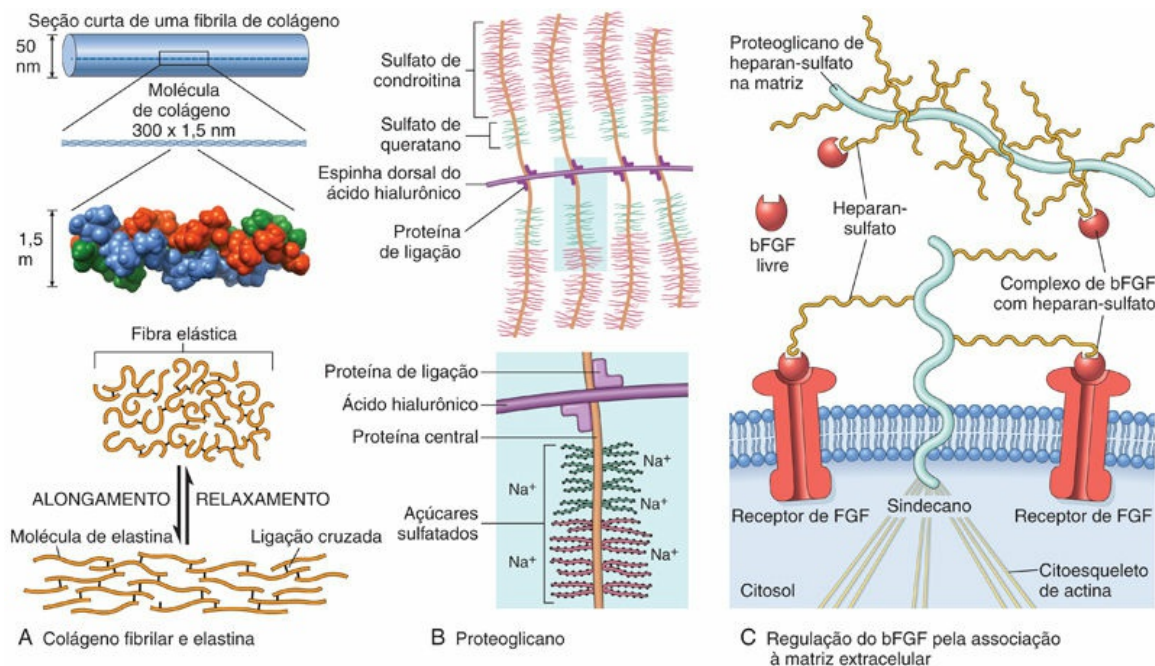



FIGURA 1.15 Componentes da MEC. (A) Estruturas do colágeno fibrilar e dos tecidos elásticos. Devido ao empilhamento em forma de hastes e às numerosas ligações cruzadas laterais, as fibras colágenas possuem resistência à tração acentuada, mas apresentam pouca

******ebook converter DEMO Watermarks*******

elasticidade. A elastina também apresenta ligações cruzadas, mas difere por possuir grandes segmentos hidrofóbicos que formam uma configuração globular densa durante o repouso. Conforme se aplica o estiramento, os domínios hidrofóbicos são abertos, no entanto, as moléculas permanecem intactas, graças às ligações cruzadas; a liberação da tensão permite que os domínios hidrofóbicos das proteínas se dobrem novamente. (B) Estrutura dos proteoglicanos. Os açúcares sulfatados altamente carregados negativamente nas "cerdas" dos proteoglicanos atraem sódio e água, formando uma matriz viscosa e compressível. (C) A regulação da atividade do FGF básico (bFGF, FGF-2) por proteoglicanos da MEC e das células. O heparan-sulfato liga-se ao bFGF secretado na MEC. O sindecano é um proteoglicano de superfície celular contendo uma proteína transmembrana central e cadeias laterais de glicosaminoglicanos extracelulares que se ligam ao bFGF, e com uma cauda citoplasmática que interage com o citoesqueleto de actina intracelular. As cadeias laterais de sindecano se ligam ao bFGF liberado da MEC danificada, facilitando assim a interação do bFGF com os receptores de superfície celular.

Colágenos. Os colágenos são compostos de três cadeias de polipeptídeos separadas e entrelaçadas em uma tripla-hélice em forma de corda. Cerca de 30 tipos de colágeno já foram identificados, alguns dos quais são exclusivos de determinados células e tecidos.

- Alguns tipos de colágeno (p. ex., colágeno tipos I, II, III e V) formam fibrilas lineares estabilizadas por pontes de hidrogênio entre as cadeias; esses *colágenos fibrilares* formam grande parte do tecido conjuntivo em estruturas como ossos, tendões, cartilagens, vasos sanguíneos e pele, bem como nas feridas em processo de cicatrização e nas cicatrizes. A resistência à tração dos colágenos fibrilares provém da ligação cruzada entre as triplas-hélices por ligações covalentes – uma modificação pós-translacional incomum que requer a hidroxilação de resíduos de lisina no colágeno pela enzima lisil-oxidase. Como a lisil-oxidase é uma enzima dependente de vitamina C, crianças com deficiência de ácido ascórbico apresentam deformidades esqueléticas, e indivíduos de qualquer idade com deficiência desta vitamina não cicatrizam adequadamente e sangram com facilidade, em decorrência do colágeno "fraco". Defeitos genéticos nos colágenos causam doenças como a *osteogênese imperfeita* e algumas formas da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

síndrome de Ehlers-Danlos (Cap. 7).

- Os colágenos *não fibrilares* contribuem de maneira variada para a estrutura das membranas basais planas (colágeno tipo IV); auxiliam na regulação dos diâmetros das fibrilas de colágeno ou das interações colágeno-colágeno por meio do assim denominado "colágeno associado à fibrila com triplas-hélices interrompidas" (***f**ibril-**a**ssociated **c**ollagen with **i**nterrupted **t**riple helices* – FACITs – como o colágeno tipo IX na cartilagem); e fornecem fibrilas de ancoragem para a membrana basal sob o epitélio escamoso estratificado (colágeno tipo VII).

Elastina. A capacidade de os tecidos recuarem e recuperarem seu formato após a deformação física é conferida pela elastina (Fig. 1.15). A elasticidade é especialmente importante nas válvulas cardíacas e em vasos sanguíneos maiores, os quais devem acomodar o fluxo pulsátil recorrente, bem como no útero, na pele e nos ligamentos. Morfologicamente, as fibras elásticas são compostas por um núcleo central de elastina associado a uma malha entrecruzada composta de fibrilina. Esta última relação explica, em parte, por que os defeitos de fibrilina levam a anomalias esqueléticas e ao enfraquecimento de paredes aórticas, como ocorre nos indivíduos portadores da síndrome de Marfan. A fibrilina também controla a disponibilidade de TGF-β (Cap. 7).

Proteoglicanos e hialuronano (Fig. 1.15). Os proteoglicanos formam géis altamente hidratados que conferem resistência a forças compressivas; na cartilagem articular, os proteoglicanos também fornecem uma camada de lubrificação entre as superfícies ósseas adjacentes. Os proteoglicanos consistem em polissacarídeos longos denominados glicosaminoglicanos (p. ex., sulfato de queratano e sulfato de condroitina), ligados a uma proteína central; estes, então, ligam-se a um longo polímero de ácido hialurônico, denominado hialuronano, tomando uma forma que lembra as cerdas de uma escova de tubo de ensaio. Os açúcares sulfatados densamente empacotados e com carga altamente negativa atraem cátions (principalmente sódio) e moléculas de água em abundância,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

produzindo uma matriz viscosa, semelhante a gelatina. Além de fornecerem compressibilidade aos tecidos, os proteoglicanos também servem como reservatórios para fatores de crescimento secretados (p. ex., FGF e HGF). Alguns proteoglicanos são proteínas integrais da membrana celular que atuam na proliferação, na migração e na adesão das células, por exemplo, ligando-se a fatores de crescimento e quimiocinas, concentrando-os (Fig. 1.15).

Glicoproteínas adesivas e receptores de adesão. São moléculas estruturalmente diversas e que possuem ações variadas em interações célula-célula, célula-MEC e MEC-MEC (Fig. 1.16). Dentre as glicoproteínas adesivas prototípicas, têm-se a fibronectina (componente fundamental da MEC) e a laminina (constituinte fundamental da membrana basal). As integrinas são representantes de receptores de adesão, também conhecidas como moléculas de adesão celular (*cell adhesion molecules* – CAMs); as CAMs também incluem membros da família das imunoglobulinas, caderinas e selectinas.

- A *fibronectina* é um grande (450 kD) heterodímero com ligações dissulfeto, presente nas formas tecidual e plasmática; é sintetizada por diversas células, tais como fibroblastos, monócitos e endotélio. A fibronectina possui domínios específicos que se ligam a componentes distintos da MEC (p. ex., colágeno, fibrina, heparina e proteoglicanos), bem como às integrinas (Fig. 1.16). Em feridas em cicatrização, as fibronectinas tecidual e plasmática fornecem uma estrutura para a deposição de MEC, a angiogênese e a reepitelização subsequentes.
- A *laminina* é a glicoproteína mais abundante da membrana basal. Trata-se de um heterodímero de 820 kD em formato de cruz, que une células a componentes subjacentes da MEC, como o colágeno tipo IV e o heparan-sulfato (Fig. 1.16). Além de mediar a fixação à membrana basal, a laminina também pode modular a proliferação, a diferenciação e a mobilidade celulares.
- As *integrinas* são uma grande família de glicoproteínas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

heterodiméricas transmembrana compostas de subunidades α e β, as quais permitem que as células se unam a constituintes da MEC, como a laminina e a fibronectina, realizando, assim, a união funcional e estrutural do citoesqueleto intracelular com o meio externo. As integrinas também medeiam interações adesivas célula-célula. Por exemplo, as integrinas da superfície dos leucócitos são essenciais para mediar a adesão firme e a transmigração pelo endotélio em sítios inflamatórios (Cap. 3), além de exercerem papel crucial na agregação plaquetária (Cap. 4). As integrinas se unem a componentes da MEC através do arranjo tripeptídico arginina-glicina-aspartato (cuja abreviação é RGD). Além de fornecerem uma união localizada a substratos subjacentes, a ligação por meio dos receptores de integrinas também pode desencadear cascatas de sinalização, influenciando a locomoção, a proliferação, o formato e a diferenciação das células (Fig. 1.16).

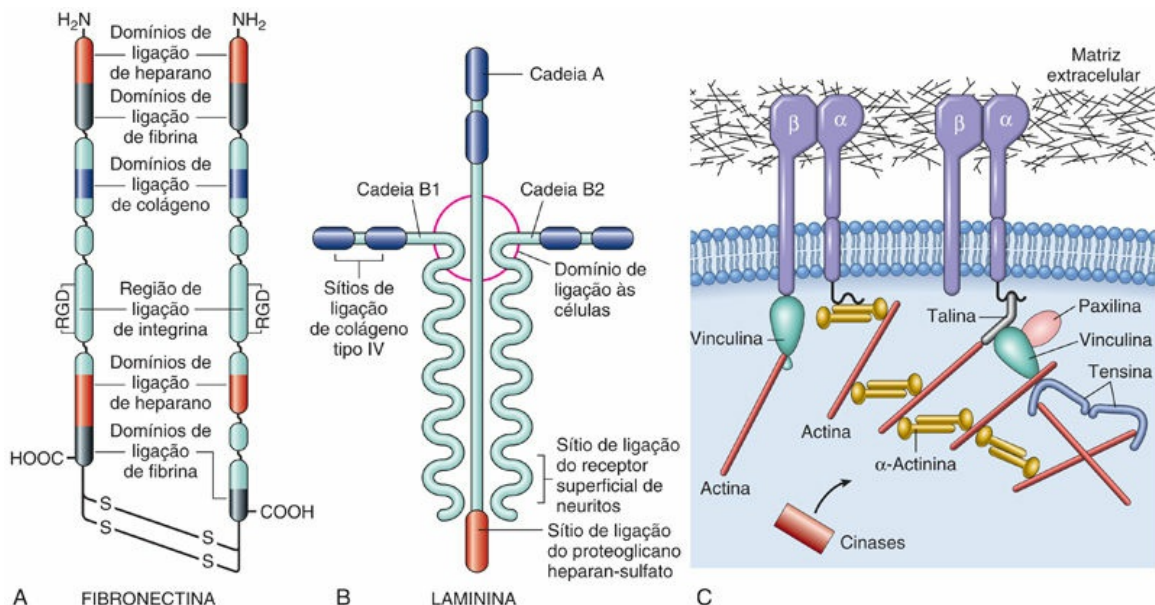



FIGURA 1.16 Interações entre célula e MEC: sinalização de glicoproteínas adesivas e integrinas. (A) A *fibronectina* é um dímero de ligação por pontes dissulfeto, com diversos domínios distintos que permitem a ligação à MEC e às integrinas, estas últimas por meio de fragmentos de arginina-glicina-ácido aspártico (RGD). (B) A molécula

******ebook converter DEMO Watermarks*******

laminina, em formato de cruz, é um dos principais componentes das membranas basais; sua estrutura de múltiplos domínios permite interações com o colágeno tipo IV, outros componentes da MEC e receptores de superfície celular. (C) Integrinas e eventos de sinalização mediados por integrinas em complexos de adesão focal. Cada receptor de integrina α-β heterodimérico é um dímero transmembrana que liga a MEC ao citoesqueleto intracelular. Também está associado a um complexo de moléculas de ligação (p. ex., vinculina e talina) que podem recrutar e ativar cinases que eventualmente desencadeiam cascatas de sinalização.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Manutenção das populações celulares

Proliferação e Ciclo Celular

A proliferação celular é fundamental para o desenvolvimento, para a manutenção do equilíbrio homeostático tecidual e para a substituição de células mortas ou danificadas. Os elementos-chave para que haja a proliferação celular são a replicação precisa do DNA, juntamente com a síntese coordenada de todos os demais constituintes celulares, seguida pela partilha igual do DNA e de outros componentes celulares (p. ex., organelas) para as células-filhas pela mitose e pela citocinese.

A sequência de eventos que culminam com a divisão celular é denominada *ciclo celular*. O ciclo celular consiste nas fases G_1 (crescimento pré-sintético), S (síntese de DNA), G_2 (crescimento pré-mitótico) e M (mitótica); células quiescentes que não estejam ativamente ciclando encontram-se no *estágio G_0* (Fig. 1.17). As células podem entrar em G_1 a partir do grupo de células quiescentes G_0 ou após completarem um ciclo de mitose. Cada fase requer a conclusão da etapa anterior, bem como a ativação dos fatores necessários (ver a seguir); caso a replicação de DNA não seja fiel ou caso haja deficiência de cofatores, ocorre a interrupção nos variados pontos de transição.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

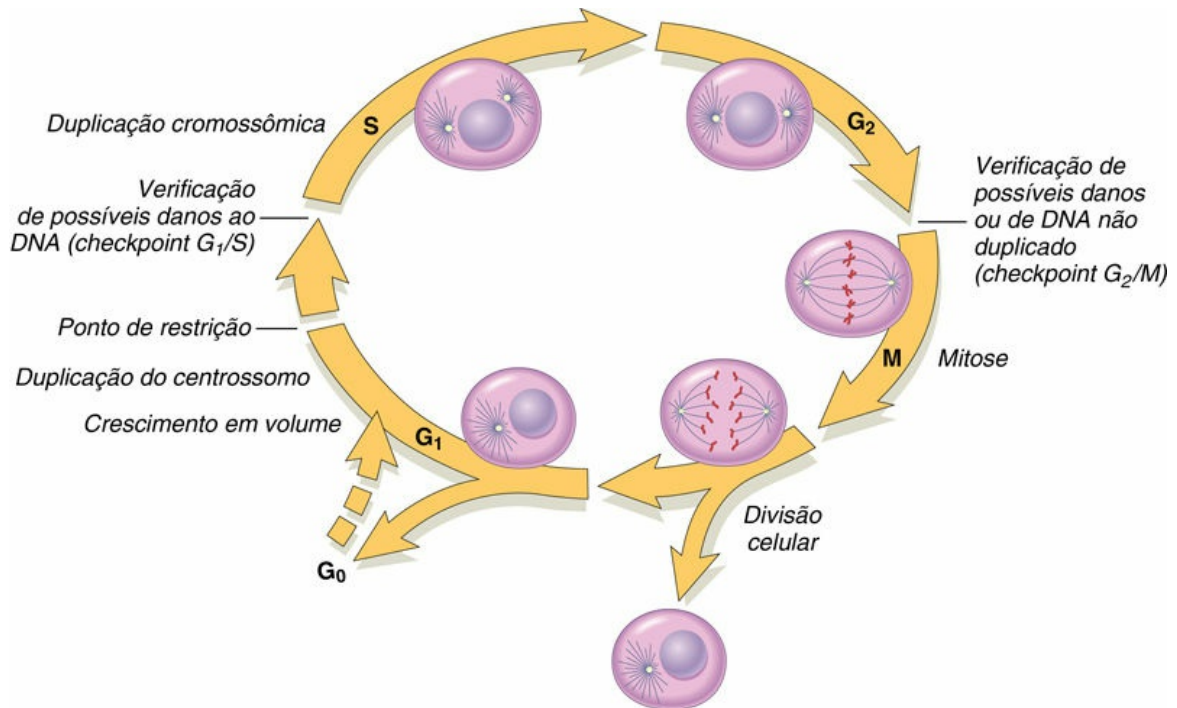



FIGURA 1.17 Pontos de referência do ciclo celular. A figura mostra as fases do ciclo celular (G_0, G_1, G_2, S e M), a localização do ponto de restrição de G_1 e os pontos de checagem de ciclo celular G_1/S e G_2/M. O ponto de restrição G1 refere-se à fase de G1, na qual a célula torna-se comprometida com o ciclo celular sem necessitar mais do fator de crescimento que iniciou a divisão celular. As células dos tecidos lábeis, como a epiderme e o trato gastrointestinal, podem ser mantidas continuamente em ciclo; as células estáveis, como os hepatócitos, são quiescentes, porém são capazes de entrar no ciclo celular; já as células permanentes, como os neurônios e os cardiomiócitos, perdem a capacidade de se proliferar. (Modificado de Pollard TD, Earnshaw WC: *Cell Biology*, Philadelphia, 2002, Saunders.)

O ciclo celular é regulado por vários ativadores e inibidores. A progressão do ciclo celular é movida por proteínas denominadas *ciclinas* – devido à natureza cíclica de sua produção e degradação – e por enzimas associadas às ciclinas denominadas *cinases dependentes de ciclinas* (*cyclin-dependent kinases* – CDKs) (Fig. 1.18). As CDKs adquirem a capacidade de fosforilar substratos proteicos (ou seja, a atividade das cinases), formando complexos com as ciclinas relevantes. A síntese transitoriamente aumentada de uma determinada ciclina leva ao aumento da atividade de cinase da CDK parceira de ligação correspondente; conforme a CDK completa sua rodada de fosforilação, a ciclina associada é degradada e a atividade

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da CDK se encerra. Portanto, conforme os níveis de ciclina aumentam ou diminuem, a atividade das CDKs associadas varia da mesma forma.

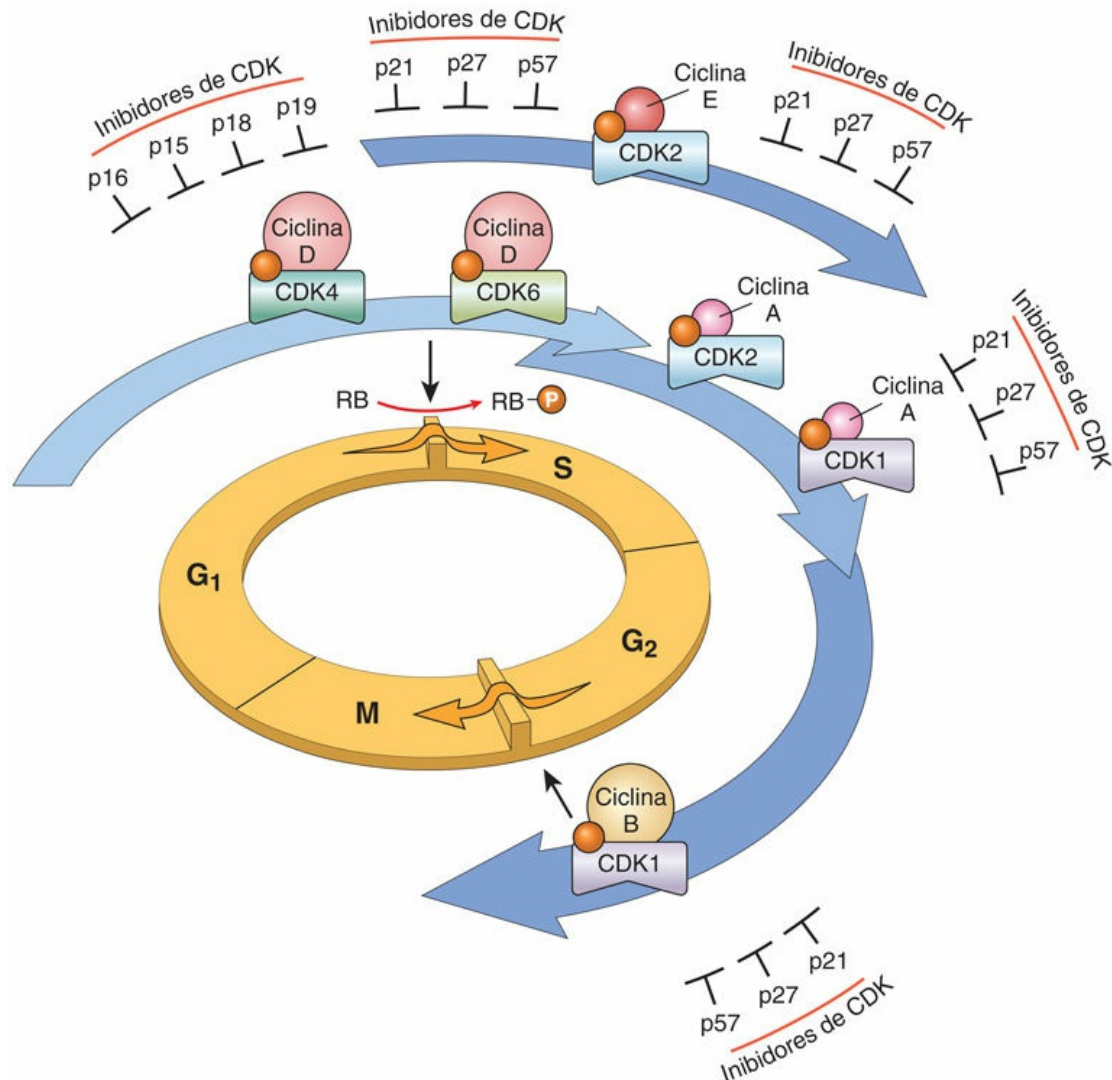



FIGURA 1.18 O papel de ciclinas, CDKs e inibidores de CDK na regulação do ciclo celular. As *setas sobrepostas* representam as fases do ciclo celular durante as quais os complexos específicos de ciclina-CDK encontram-se ativos. Conforme ilustrado, a ciclina D-CDK4, a ciclina D-CDK6 e a ciclina E-CDK2 regulam a transição de G_1 para S por meio da fosforilação da proteína Rb (pRb). A ciclina A-CDK2 e a ciclina A-CDK1 são ativas na fase S. A ciclina B-CDK1 é essencial

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para a transição de G_2 para M. Duas famílias de inibidores de CDK podem bloquear a atividade das CDKs e a progressão pelo ciclo celular. Os chamados "inibidores INK4", compostos por p16, p15, p18 e p19, atuam na ciclina D-CDK4 e na ciclina D-CDK6. A outra família de três inibidores, p21, p27 e p57, pode inibir todas as CDKs.

Mais de 15 ciclinas já foram identificadas; as ciclinas D, E, A e B aparecem em sequência durante o ciclo celular e ligam-se a uma ou mais CDKs. Deste modo, o ciclo celular lembra uma corrida de revezamento, em que cada etapa é regulada por um conjunto distinto de ciclinas: conforme um grupo de ciclinas deixa a pista, o próximo grupo assume.

Mecanismos de monitoramento preparados para detectar danos ao DNA ou aos cromossomos estão incorporados no ciclo celular. Esses *checkpoints* (pontos de verificação) de controle de qualidade garantem que células contendo imperfeições genéticas não completem a replicação. Desta forma, o *checkpoint* G_1-S monitora a integridade do DNA antes de comprometer irreversivelmente recursos celulares para a replicação do DNA. Mais à frente no ciclo celular, o *checkpoint* G_2-M garante que a replicação de DNA tenha sido correta antes que a célula se divida efetivamente. Quando as células conseguem detectar irregularidades no DNA, a ativação do ponto de restrição retarda a progressão do ciclo celular e desencadeia mecanismos de reparo de DNA. Caso o defeito genético seja tão intenso que não possa ser reparado, as células sofrem apoptose ou entram em um estado não replicativo denominado *senescência* – principalmente por meio de mecanismos dependentes da p53 (ver mais adiante).

O trabalho dos *inibidores de CDK* (*CDK inhibitors – CDKIs*) é reforçar os pontos de verificação do ciclo celular; eles atuam por meio da modulação da atividade do complexo CDK-ciclina. Existem diversos tipos diferentes de CDKIs:

- Uma família de CDKIs – composta de três proteínas denominadas *p21* (CDKN1A), *p27* (CDKN1B) e *p57* (CDKN1C) – inibe amplamente várias CDKs
- Outra família de CDKIs exerce efeitos sobre as ciclinas CDK4 e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CDK6; essas proteínas são denominadas *p15* (CDKN2B), *p16* (CDKN2A), *p18* (CDKN2C) e *p19* (CDKN2D)
- Eventuais defeitos das proteínas dos *checkpoints* de CDKI permitem que células com DNA danificado se dividam, gerando células-filhas mutantes, com risco de transformação maligna

Um aspecto também importante do crescimento e da divisão celulares é a biossíntese de outros componentes celulares necessários para a formação de duas células-filhas, tais como membranas e organelas. Assim, quando a sinalização de receptores de fatores de crescimento estimula a progressão do ciclo celular, ela também ativa eventos que promovem alterações no metabolismo celular para sustentar o crescimento. Um desses principais eventos é o efeito Warburg, mencionado anteriormente, caracterizado pela captação de glicose e glutamina pela célula, pelo aumento da glicólise e (não intuitivamente) pelo decréscimo da fosforilação oxidativa. Essas alterações são os elementos fundamentais do crescimento de células cancerosas e são discutidas em mais detalhes no Capítulo 6.

Células-tronco

Nem todas as células-tronco são geradas da mesma maneira. Durante o desenvolvimento, *células-tronco totipotentes* podem dar origem a *todos* os tipos de tecidos diferenciados; em um organismo maduro, as *células-tronco adultas* dos variados tecidos possuem a capacidade de substituir as células danificadas e de manter as populações celulares somente nos tecidos onde residem. Também há populações células-tronco no meio-termo desses extremos, possuindo capacidades variadas de se diferenciar em linhagens celulares múltiplas. Portanto, dependendo da fonte e do estágio de desenvolvimento, pode haver limites quanto aos tipos celulares que uma população de células-tronco pode gerar.

Nos tecidos normais (sem neoplasia, degeneração ou cicatrização), existe um equilíbrio homeostático entre a replicação, a autorrenovação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

e a diferenciação de células-tronco e a morte de células maduras e completamente diferenciadas (Fig. 1.19). A relação dinâmica entre as células-tronco e o parênquima totalmente diferenciado está claramente evidenciada no epitélio da pele, que se mantém em contínua divisão. Assim, as células-tronco da camada basal do epitélio diferenciam-se progressivamente conforme vão migrando para as camadas mais superficiais do epitélio, antes de morrer e ser descamadas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

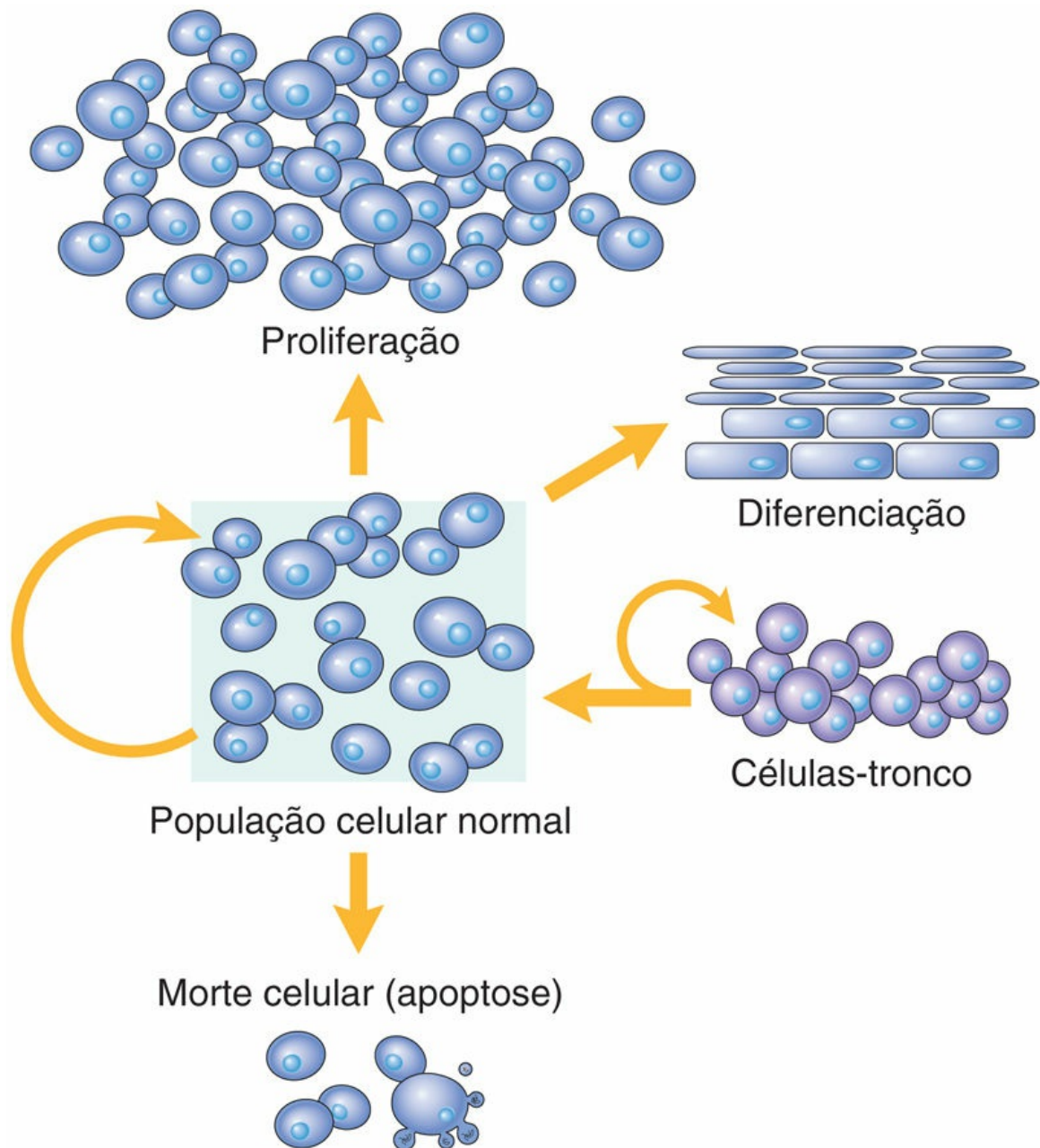



FIGURA 1.19 Mecanismos de regulação de populações celulares. As quantidades de células podem ser alteradas por taxas aumentadas ou diminuídas de entrada de células-tronco, por morte celular por apoptose, ou por variações nas taxas de proliferação ou diferenciação. (Modificado de McCarthy NJ, et al: Apoptosis in the development of the immune system: growth factors, clonal selection and bcl-2, *Cancer Metastasis Rev* 11:157, 1992.)

Sob condições de homeostasia, as células-tronco caracterizam-se por duas importantes propriedades:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A *autorrenovação*, que permite que as células-tronco mantenham a sua quantidade. Pode ocorrer após divisão assimétrica ou simétrica.
- A *divisão assimétrica* refere-se à replicação celular em que uma célula-filha entra em uma via de diferenciação, gerando células maduras, enquanto a outra se mantém indiferenciada, conservando sua capacidade de autorrenovação. Em contraste, na divisão simétrica, ambas as células-filhas mantêm a capacidade de autorrenovação. Essas divisões ocorrem no início da embriogênese (quando há expansão das populações de células-tronco) e sob condições de estresse, como na medula óssea, após quimioterapia.

Embora haja uma tendência na literatura científica para segmentar as células-tronco em vários subgrupos diferentes, existem, essencialmente, apenas dois tipos:

- As *células-tronco embrionárias* (*embryonic stem cells – células ES*) são as mais indiferenciadas. Estão presentes no interior da massa de células do blastocisto, possuem capacidade de autorrenovação celular virtualmente ilimitada e podem dar origem a todas as células do corpo; são ditas, portanto, *totipotentes* (Fig. 1.20). As células ES podem ser mantidas sem diferenciação durante períodos extensos; após esses períodos, em condições de cultura apropriadas, podem ser geradas células especializadas de todos os três folhetos de células germinativas, como neurônios, músculo cardíaco, células hepáticas e células de ilhotas pancreáticas.
- As *células-tronco teciduais* (também denominadas *células- tronco adultas*) encontram-se em íntima associação às células diferenciadas de um determinado tecido. Normalmente estão protegidas dentro de microambientes teciduais especializados, denominados *nichos de células-tronco*. Tais nichos têm sido observados em vários órgãos, mais notavelmente na medula óssea, em que as células-tronco hematopoéticas agregam-se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

em nichos perivasculares. Dentre outros nichos para células-tronco, têm-se a região bulbar dos folículos pilosos; o limbo da córnea; as criptas intestinais; os canais de Hering do fígado e a zona subventricular do cérebro. Os fatores solúveis e as outras células nesses nichos mantêm as células-tronco quiescentes até que haja a necessidade de expansão e diferenciação do reservatório precursor (Fig. 1.21).

As células-tronco adultas possuem um repertório limitado de células diferenciadas que podem gerar. Portanto, embora as células-tronco adultas sejam capazes de manter tecidos com rotatividade celular alta (p. ex., pele e trato gastrointestinal) ou baixa (p. ex., endotélio), as células-tronco adultas de qualquer tecido específico podem produzir apenas células que sejam constituintes normais daquele tecido.

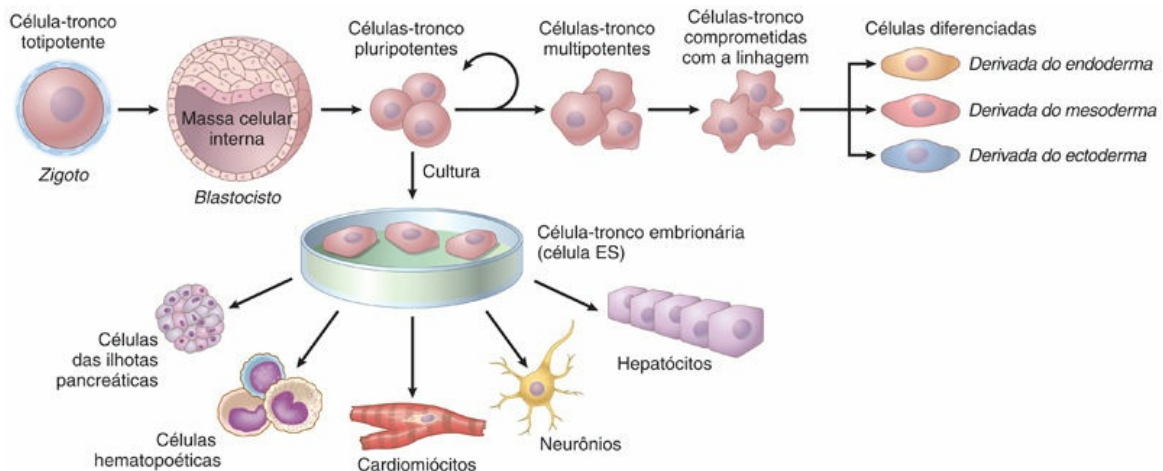



FIGURA 1.20 Células-tronco embrionárias. O zigoto, formado pela união do espermatozoide com o óvulo, divide-se formando o blastocisto, e a massa celular interna do blastocisto dá origem ao embrião. As células pluripotentes da massa celular interna, conhecida como células-tronco embrionárias (células ES), podem ser induzidas a se transformar em células de múltiplas linhagens. No embrião, as células-tronco pluripotentes podem se dividir assimetricamente, gerando um grupo residual estável de células ES, bem como um grupo de populações com capacidade de desenvolvimento progressivamente mais restrita, eventualmente gerando células-tronco comprometidas exclusivamente com linhagens específicas. As células ES também podem ser cultivadas *in vitro* e induzidas a gerar células de todas as três linhagens germinativas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

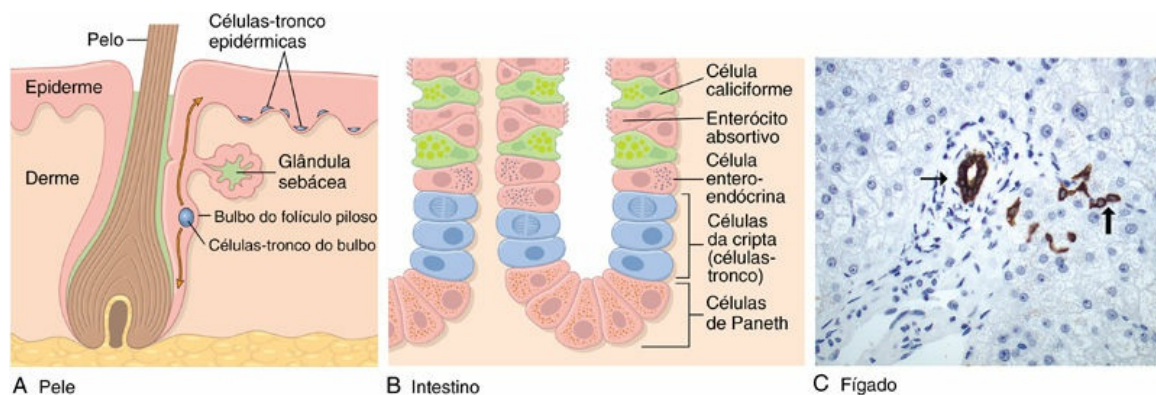



FIGURA 1.21 Nichos de células-tronco de tecidos variados. (A) As células-tronco da pele estão localizadas na zona bulbar do folículo piloso, em glândulas sebáceas e nas camadas mais inferiores da epiderme. (B) Pequenas células-tronco intestinais localizam-se próximo às bases das criptas, acima das células de Paneth. (C) As células-tronco hepáticas (*células ovais*) estão localizadas nos canais de Hering (*seta espessa*), que são estruturas que conectam os dúctulos biliares (*seta delgada*) aos hepatócitos hepáticos. As células ductais biliares e os canais de Hering estão corados aqui com uma técnica imunoistoquímica para citoqueratina 7. (C, Cortesia de Tania Roskams, MD, Universidade de Leuven, Bélgica.)

As células-tronco mais extensivamente estudadas são as hematopoéticas; elas repõem continuamente todos os elementos celulares do sangue conforme eles vão sendo consumidos. Podem ser isoladas diretamente da medula óssea, bem como do sangue periférico após a administração de determinados fatores estimuladores de colônias (*colony stimulating factors* – CSF), que induzem sua liberação a partir dos nichos da medula óssea. Embora raramente, as células-tronco hematopoéticas podem ser purificadas até se tornarem totalmente homogêneas, com base em marcadores de superfície celular. Clinicamente, essas células-tronco podem ser utilizadas para repovoar medulas ósseas depletadas pela quimioterapia (p. ex., na leucemia), ou então para fornecer precursores normais para a correção de variados defeitos nas células sanguíneas (p. ex., anemia falciforme; Cap. 12).

Além das células-tronco hematopoéticas, a medula óssea (e,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

particularmente, outros tecidos, como o adiposo) também contém uma população de *células-tronco mesenquimais*. Trata-se de células multipotentes que podem se diferenciar em uma variedade de células estromais, incluindo os condrócitos (cartilagem), os osteócitos (osso), os adipócitos (tecido adiposo) e os miócitos (músculo). Como essas células podem ser multiplicadas a ponto de atingirem grandes números, elas representam meios em potencial para a fabricação da estrutura estromal necessária para a regeneração tecidual.

Medicina Regenerativa

A capacidade de identificar, isolar, expandir e transplantar células-tronco gerou o novo campo da medicina regenerativa. Teoricamente, a progênie diferenciada de células ES ou células-tronco adultas pode ser utilizada para repovoar tecidos danificados, ou até mesmo para construir órgãos inteiros quando há a necessidade de substituição. Existe uma empolgação considerável, particularmente, em relação às possibilidades terapêuticas para se restaurarem tecidos danificados que possuam baixa capacidade de regeneração intrínseca, tais como o miocárdio, após um infarto do miocárdio, ou os neurônios, após um derrame. Infelizmente, mesmo havendo melhora na capacidade de se purificarem e expandirem as populações de células-tronco, grande parte do entusiasmo inicial se amenizou, devido às dificuldades encontradas na introdução e na integração funcional das células de substituição nos sítios danificados.

Mais recentemente, tem sido possível gerar células pluripotentes, lembrando as células ES, sendo derivadas do próprio paciente no qual serão implantadas. Para realizar isso, identificou-se um grupo de genes cujos produtos são capazes de – surpreendentemente – reprogramar células somáticas a alcançar a "capacidade-tronco" das células ES. Quando esses genes são introduzidos em células plenamente diferenciadas (p. ex., fibroblastos), as *células-tronco pluripotentes induzidas* (*induced pluripotent stem cells – células iPS*) são geradas (Fig. 1.22), ainda que em baixa frequência. Como essas células são derivadas do próprio paciente, sua progênie diferenciada (p. ex., células β secretoras de insulina em pacientes com diabetes) pode ser

******ebook converter DEMO Watermarks*******

transplantada sem incitar uma reação de rejeição imunologicamente-mediada que poderia ocorrer se as células diferenciadas tivessem sido geradas a partir de células ES obtidas de outro doador.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

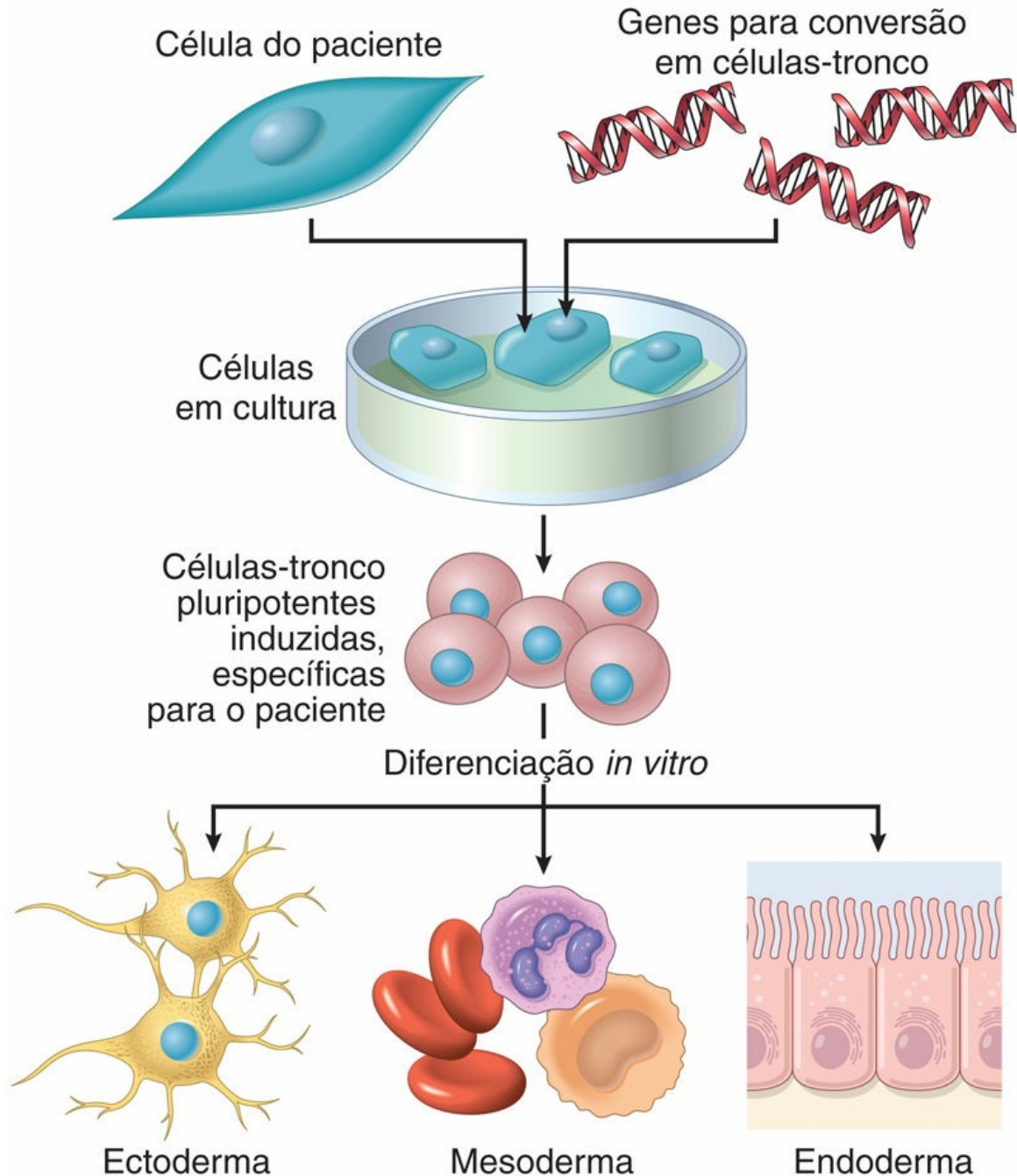



FIGURA 1.22 A produção de células-tronco pluripotentes induzidas (*induced pluripotent stem cells* – células iPS). Genes que conferem propriedades de célula-tronco são introduzidos em células diferenciadas de um paciente, dando origem a células-tronco que podem ser induzidas a se diferenciar em várias linhagens. (Modificado de Hochedlinger K, Jaenisch R: Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy, *N Engl J Med* 349:275-286, 2003.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Considerações Finais

Essas considerações acerca de tópicos selecionados da biologia celular servem como base para as próximas discussões sobre a Patologia, e serão retomadas ao longo do livro. No entanto, os estudantes devem ter em mente que este resumo é propositalmente curto, e que há mais informações sobre alguns dos assuntos fascinantes revisados aqui em livros-texto dedicados às biologias celular e molecular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Genética e Epigenética

Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell*. 2013;152:1298. [Uma boa revisão sobre a biologia do lncRNA.]

Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution trashing old rules to forge new ones. *Cell*. 2014;157:77. [Uma excelente revisão acerca dos papéis exercidos pelos RNAs não-codificantes.]

Hübner MR, Eckersley-Maslin MA, Spector DL. Chromatin organization and transcriptional regulation. *Curr Opin Genet Dev*. 2013;23:89. [Uma ótima discussão sobre a organização do genoma e das relações entre a estrutura e a função da cromatina, as quais regulam a transcrição nuclear específica para o tipo celular.]

Jarovcevski M, Akbarian S. Epigenetic mechanisms in neurologic disease. *Nat Med*. 2012;18:1194. [Uma visao geral bem-escrita acerca da organização genômica e da regulação da transcrição, com ênfase específica na doença neurológica.]

Meller VH, Joshi SS, Deshpande N. Modulation of chromatin by noncoding RNA. *Annu Rev Genet*. 2015;49:673. [Uma excelente visão geral dos papéis exercidos pelos RNAs não-codificantes na organização nuclear.]

Minarovits J, Banati F, Szenthe K, et al. Epigenetic regulation. *Adv Exp Med Biol*. 2016;879:1. [Uma breve cartilha sobre as vias que regulam a estrutura e a acessibilidade da cromatina.]

Rowley MJ, Corces VG. The three-dimensional genome: principles and roles of long-distance interactions. *Curr Opin Cell Biol*. 2016;40:8. [Uma discussão interessante acerca dos mecanismos pelos quais as conformações tridimensionais podem influenciar a transcrição nuclear.]

Teperino R, Lempradl A, Pospisilik JA. Bridging epigenomics and complex disease: the basics. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:1609. [Uma revisão introdutória das bases epigenéticas da doença humana.]

Manutenção Celular

Andersson ER. The role of endocytosis in activating and regulating signal transduction. *Cell Mol Life Sci*. 2011;69:1755. [Visão geral da endocitose com ênfase específica sobre a modulação sobre a sinalização intracelular.]

Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med*. 2013;368:651. [Uma revisão excepcional sobre os aspectos fisiológicos e patofisiológicos da autofagia.]

English AR, Zurek N, Voeltz GK. Peripheral ER structure and function. *Curr Opin Cell Biol*. 2009;21:596. [Uma visão geral da organização estrutural e funcional do retículo endoplasmático e sua relação para com outras organelas.]

Guillot C, Lecuit T. Mechanics of epithelial tissue homeostasis and morphogenesis. *Science*. 2013;340:1185. [Uma discussão pontual sobre interações celulares e as bases mecânicas da manutenção tecidual.]

Hetz C, Chevet E, Oakes SA. Proteostasis control by the unfolded protein response. *Nat Cell*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Biol. 2015;17:829. [Os mecanismos envolvidos na edição do retículo endoplasmático e homeostasia celular.]

Kaur J, Debnath J. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16:461. [Os mecanismos envolvidos na edição do retículo endoplasmático e homeostasia celular.]

Simons K, Sampaio JL. Membrane organization and lipid rafts. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;3:1. [Uma boa revisão dos princípios gerais da arquitetura da membrana, com ênfase na organização dos domínios.]

Wong E, Cuervo AM. Integration of clearance mechanisms: the proteasome and autophagy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2:1. [Uma visão geral acerca das vias de degradação intracelular, com maior atenção para a eliminação de constituintes aberrantes ou anormais.]

Metabolismo Celular e Função Mitocondrial

Andersen JL, Kornbluth S. The tangled circuitry of metabolism and apoptosis. *Mol Cell*. 2013;49:399. [Uma sólida revisão das interações entre o metabolismo celular, a proliferação celular e a morte ceular.]

Dang CV. Links between metabolism and cancer. *Genes Dev*. 2012;26:877. [Uma excelente revisão das funções metabólicas das mitocôndrias.]

Friedman JR, Nunnari J. Mitochondrial form and function. *Nature*. 2014;505:335. [Uma boa visão geral sobre a replicação mitocondrial e a resposta aos danos celulares.]

Tait SW, Green DR. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11:621. [Uma revisão do papel exercido pela mitocôndria nas vias de morte celular.]

Ativação Celular

Duronio RJ, Xiong Y. Signaling pathways that control cell proliferation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5:1. [Uma revisão geral excelente acerca de sinalização e proliferação celulares.]

Morrison DK. MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4:1. [Uma revisão das vias de sinalização de quinases ativadas por mitógenos.]

Perona R. Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors. *Clin Transl Oncol*. 2011;8:77. [Uma visão geral sobre as vias de sinalização, com ênfase em como estas se tornam desreguladas em tumores malignos.]

Manutenção das Populações Celulares

Alvarado AS, Yamanaka S. Rethinking differentiation: stem cells, regeneration, and plasticity. *Cell*. 2014;157:110.

Fuchs E, Chen T. A matter of life and death: self-renewal in stem cells. *EMBO Rep*. 2013;14:39. [Uma revisão acadêmica sobre a estrutura conceitual e os fundamentos experimentais de nosso entendimento acerca da renovação de células-tronco, utilizando células-tronco cutâneas como modelo.]

Li M, Liu GH, Izpisua-Belmonte JC. Navigating the epigenetic landscape of pluripotent stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13:524. [Uma boa discussão sobre a regulação epigenética da proliferação de células-tronco e a subsequente diferenciação.]

Martello G, Smith A. The nature of embryonic stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30:647.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

[Uma boa e abrangente visão geral sobre a plasticidade e a capacidade-tronco das células.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 2

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Lesão Celular, Morte Celular e Adaptações

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Introdução à patologia

O campo da patologia é dedicado à compreensão das causas das doenças e das alterações nas células, tecidos e órgãos que estão associados à doença e que dão origem aos sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Há dois termos importantes que os alunos encontrarão durante todo o seu estudo de patologia e medicina:

- *Etiologia* refere-se às causas subjacentes e fatores responsáveis pelo início e progressão da doença. Atualmente está claro que muitas doenças comuns como hipertensão, diabetes e câncer, são causadas por uma combinação de suscetibilidade genética hereditária e vários gatilhos ambientais. Elucidar os fatores genéticos e ambientais subjacentes às doenças é um tema importante da medicina moderna.
- *Patogenia* refere-se aos mecanismos de progressão da doença, que explicam as alterações celulares e moleculares que originam as anormalidades funcionais e estruturais específicas que caracterizam uma determinada doença. Assim, a etiologia refere-se à razão pela qual uma doença surge e a patogenia descreve o modo como uma doença se desenvolve (Fig. 2.1).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

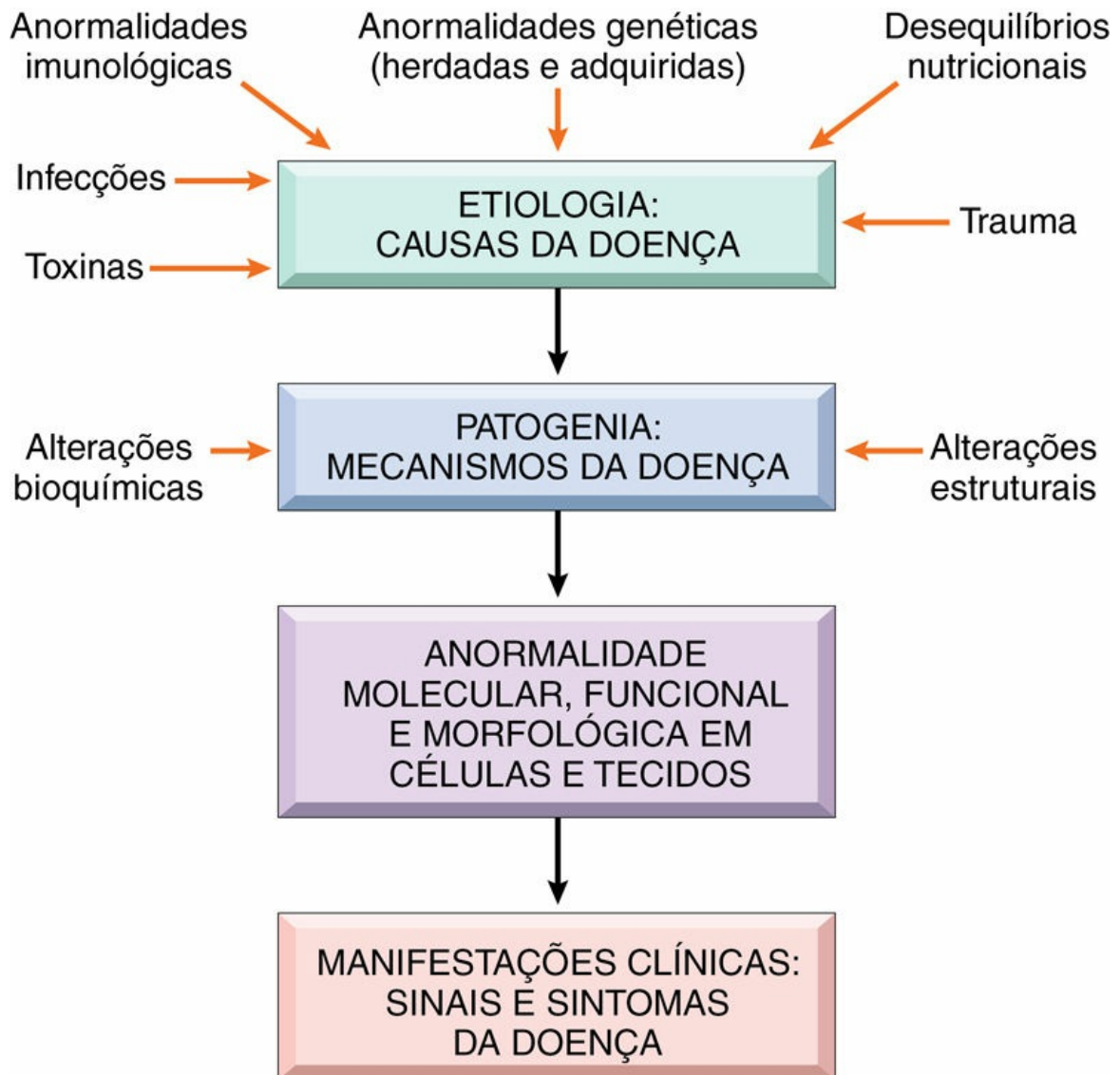



FIGURA 2.1 Etapas da evolução da doença. Foram destacadas somente as causas principais (etiologias).

A definição da etiologia e da patogenia de uma doença, além de ser essencial para a compreensão da doença, também é a base para o desenvolvimento de tratamentos racionais e medidas preventivas eficazes. Assim, a patologia fornece a base científica para a prática da medicina. Portanto, a patologia fornece a fundamentação científica para a prática da medicina.

Para a realização de diagnósticos e orientação do tratamento na prática clínica, os patologistas identificam alterações na aparência macroscópica ou microscópica (*morfologia*) de células e tecidos e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

alterações bioquímicas nos fluidos corporais (como sangue e urina). Os patologistas também usam uma variedade de técnicas morfológicas, moleculares e outras para definir as alterações bioquímicas, estruturais e funcionais que ocorrem nas células, tecidos e órgãos em resposta à lesão. Começamos, neste capítulo, com uma discussão sobre as anormalidades celulares induzidas por uma variedade de processos internos (p. ex., genéticos) e externos (p. ex., ambientais) também pelo estresse.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Visão geral das respostas celulares ao estresse e aos estímulos nocivos

As células interagem ativamente com seu ambiente, constantemente ajustando sua estrutura e função para acomodar demandas de mudanças e estresses extracelulares. O meio intracelular das células normalmente é estritamente regulado, de tal modo que permanece bastante constante – um estado denominado homeostasia. Quando as células encontram um estresse fisiológico (como sobrecarga no débito cardíaco) ou condições potencialmente prejudiciais (como privação de nutrientes), elas podem sofrer uma *adaptação*, alcançando um novo estado estacionário e preservando a viabilidade e a função. Se a capacidade de adaptação for excedida ou se o estresse externo for inerentemente prejudicial ou excessivo, há o desenvolvimento de uma *lesão celular* (Fig. 2.2). Dentro de certos limites, a lesão é *reversível*, e as células retornam a um estado basal estável; no entanto, se o estresse for grave, persistente ou de início rápido, há a ocorrência de *lesão irreversível* e morte das células afetadas. A morte celular é um dos eventos mais cruciais na evolução da doença em qualquer tecido ou órgão. É resultado de diversas causas, incluindo isquemia (falta de fluxo sanguíneo), infecções, toxinas e reações imunes. A *morte celular* também é um processo normal e essencial na embriogênese, no desenvolvimento dos órgãos e na manutenção da homeostasia dos tecidos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

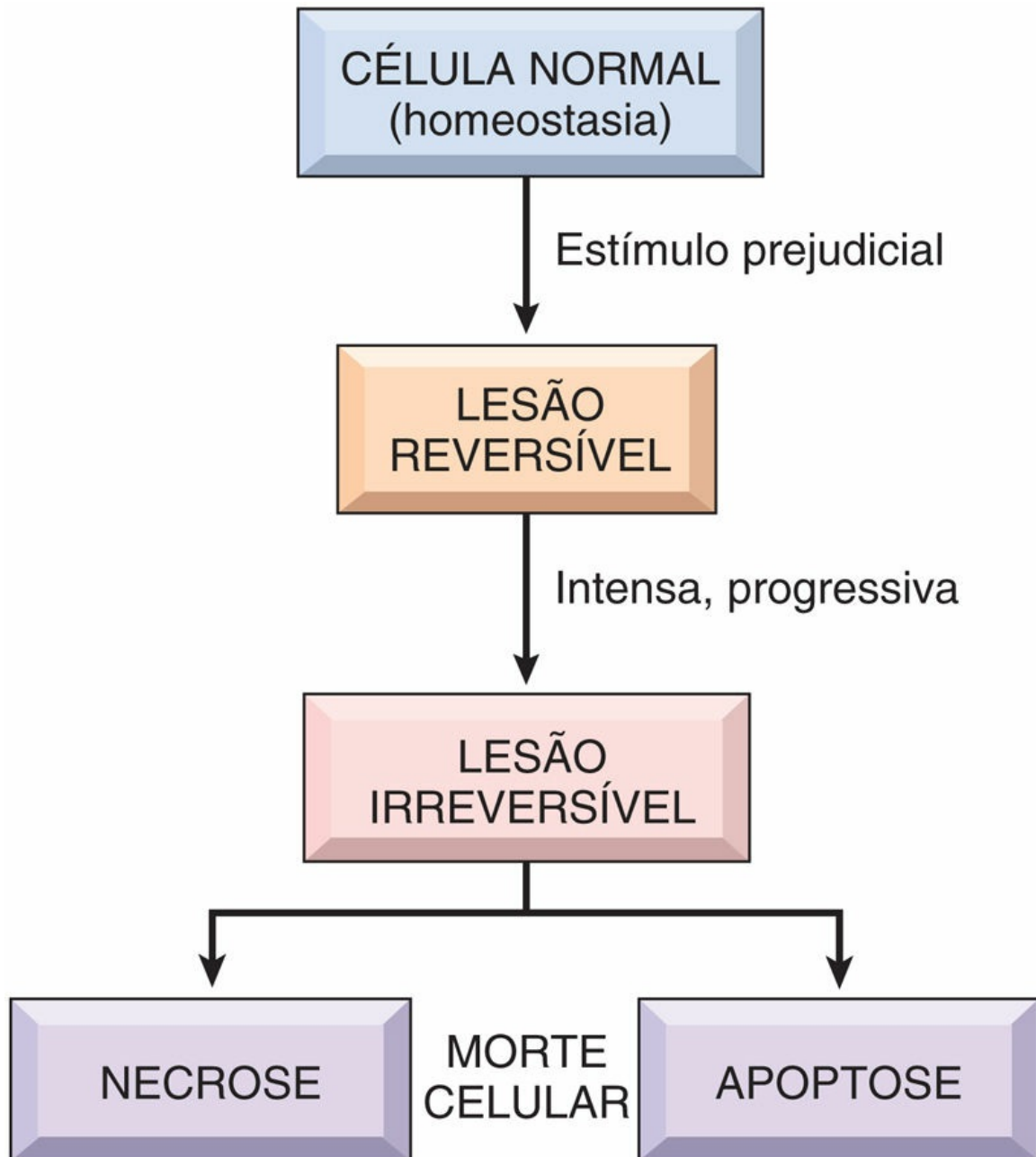



FIGURA 2.2 Sequência da lesão celular reversível e morte celular. Necrose e apoptose são as duas principais vias de morte celular e são discutidas em detalhes mais adiante.

Como a lesão celular é a base de todas as doenças, neste capítulo, discutiremos primeiro as causas, os mecanismos e as consequências das várias formas de lesão celular aguda, incluindo lesão reversível e morte celular. Consideraremos então adaptações celulares ao estresse e concluiremos com outros dois processos que afetam as células e os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tecidos: a deposição de substâncias anormais e o envelhecimento celular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Causas da lesão celular

As causas da lesão celular são variadas e abrangem desde um trauma físico grosseiro, como após um acidente automobilístico, até um único defeito genético que resulta em uma enzima não funcional caracterizando uma determinada doença metabólica. A maioria dos estímulos prejudiciais pode ser agrupada nas seguintes categorias.

Hipóxia e isquemia. Hipóxia, que se refere à deficiência de oxigênio, e isquemia, que significa redução do suprimento sanguíneo, estão entre as causas mais comuns de lesão celular. Ambas privam os tecidos de oxigênio, mas a isquemia, além disso, resulta em deficiência de nutrientes essenciais e acúmulo de metabólitos tóxicos. A causa mais comum de hipóxia é a isquemia resultante de uma obstrução arterial, mas a deficiência de oxigênio pode resultar também de uma oxigenação sanguínea inadequada, como ocorre em várias doenças que afetam o pulmão, ou da redução da capacidade de transporte de oxigênio sanguíneo, como com a anemia decorrente de qualquer causa e a intoxicação por monóxido de carbono (CO).

Toxinas. Os agentes potencialmente tóxicos são encontrados diariamente no meio ambiente; entre eles podem ser incluídos poluentes do ar, inseticidas, CO, amianto (asbestos), fumaça de cigarro, etanol e drogas. Muitos fármacos em doses terapêuticas podem causar lesões celulares ou teciduais em um paciente suscetível ou em muitos indivíduos se usados de forma excessiva ou inadequada (Cap. 7). Até mesmo substâncias inócuas, como glicose, sal, água e oxigênio, podem ser tóxicas.

Agentes infecciosos. Todos os tipos de agentes patogênicos que causam doenças – incluindo vírus, bactérias, fungos e protozoários – lesam as células. Os mecanismos de lesão celular causados por esses diversos agentes são discutidos no Capítulo 9.

Reações imunes. Embora o sistema imune defenda o corpo contra agentes patogênicos, as reações imunes também podem resultar em lesão celular e tecidual. Exemplos disso são as reações autoimunes contra os próprios tecidos, reações alérgicas contra substâncias

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ambientais e respostas imunes excessivas ou crônicas aos agentes (Cap. 5). Em todas essas situações, as respostas imunes provocam reações inflamatórias, que frequentemente constituem a causa de lesão de células e tecidos.

Anormalidades genéticas. As anomalias genéticas podem resultar em alterações patológicas tão visíveis quanto as malformações congênitas associadas à síndrome de Down ou serem tão sutis quanto a substituição de um único aminoácido na hemoglobina, causando a anemia falciforme (Cap. 7). Defeitos genéticos podem causar lesão celular como consequência da deficiência de proteínas, como os defeitos enzimáticos nos erros inatos do metabolismo, ou acúmulo de DNA danificado ou proteínas mal dobradas, o que desencadeia a morte celular quando são irreparáveis.

Desequilíbrios nutricionais. A insuficiência proteico-calórica entre as populações economicamente desfavorecidas continua a ser uma das principais causas de lesão celular, e deficiências vitamínicas específicas não são incomuns mesmo em países desenvolvidos com elevados padrões de vida (Cap. 8). Ironicamente, o consumo excessivo de alimentos pode resultar em obesidade e também é um fator subjacente importante em muitas doenças, como diabetes melito tipo 2 e aterosclerose.

Agentes físicos. Trauma, extremos de temperatura, radiação, choque elétrico e mudanças súbitas na pressão atmosférica exercem efeitos profundos sobre as células (Cap. 8).

Envelhecimento. A senescência celular resulta em uma diminuição da capacidade de resposta das células ao estresse e, eventualmente, em morte das células e do organismo. Os mecanismos subjacentes ao envelhecimento celular serão discutidos no final deste capítulo.

Com esta introdução, procedemos a uma discussão da progressão e morfologia da lesão celular e, em seguida, aos mecanismos bioquímicos na lesão causada por diferentes estímulos nocivos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Sequência dos eventos na lesão celular e morte celular

Embora vários estímulos prejudiciais danifiquem as células por meio de diversos mecanismos bioquímicos, todos tendem a induzir uma sequência estereotipada de alterações morfológicas e estruturais na maioria dos tipos de células.

Lesão Celular Reversível

A lesão reversível é o estágio da lesão celular no qual a função prejudicada e a morfologia das células lesionadas podem retornar ao normal se o estímulo prejudicial for removido (Fig. 2.3). Nas lesões reversíveis, as células e organelas intracelulares normalmente ficam tumefeitas porque absorvem água como resultado da falha das bombas iônicas dependentes de energia na membrana plasmática, o que causa incapacidade de manter a homeostasia iônica e líquida. Em algumas formas de lesão, organelas degeneradas e lipídios podem se acumular dentro das células lesionadas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

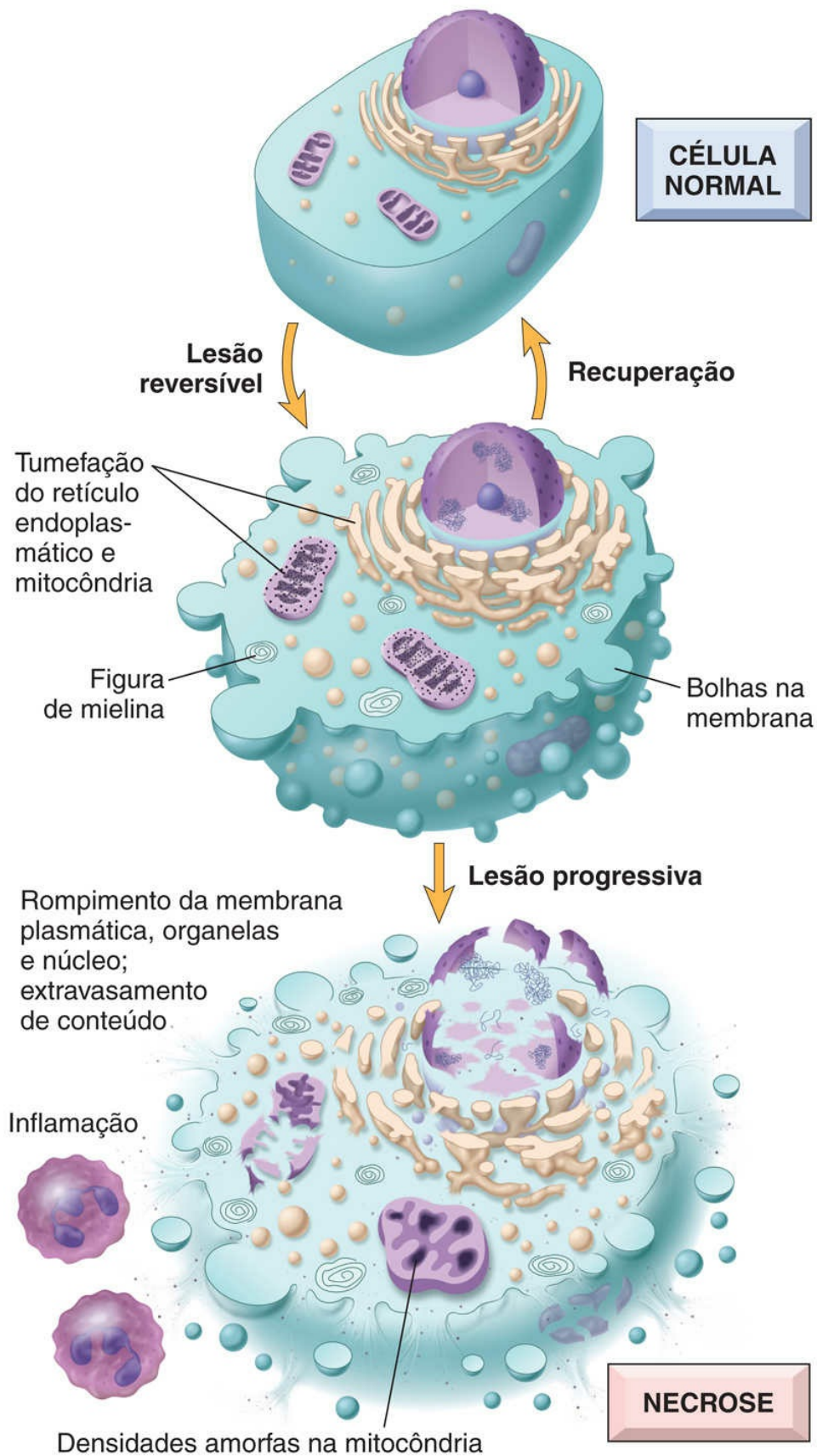



FIGURA 2.3 Lesão celular reversível e necrose. As principais alterações celulares que caracterizam a lesão celular reversível e a necrose estão ilustradas. Por convenção, considera-se que a lesão reversível culminará em necrose se o estímulo prejudicial não for removido.

Morfologia

As duas principais correlações morfológicas da lesão celular reversível são a tumefação celular e a alteração gordurosa.

- A **tumefação celular** (Fig. 2.4B) é comumente observada na lesão celular associada a maior permeabilidade da membrana plasmática. Pode ser de difícil visualização na microscopia óptica, mas muitas vezes é aparente ao nível do órgão inteiro. Quando afeta muitas células em um órgão, causa palidez (como resultado da compressão dos capilares), aumento do turgor e aumento do peso do órgão. No exame microscópico, podem ser observados vacúolos pequenos e claros dentro do citoplasma, que representam segmentos distendidos e separados do RE. Este padrão de lesão não letal algumas vezes é chamado alteração hidrópica ou degeneração vacuolar.
- A **alteração gordurosa** manifesta-se pelo aparecimento de vacúolos lipídicos contendo triglicerídeos no citoplasma. É encontrada principalmente em órgãos que estão envolvidos no metabolismo lipídico, como o fígado, e, portanto, é discutida no Capítulo 16.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

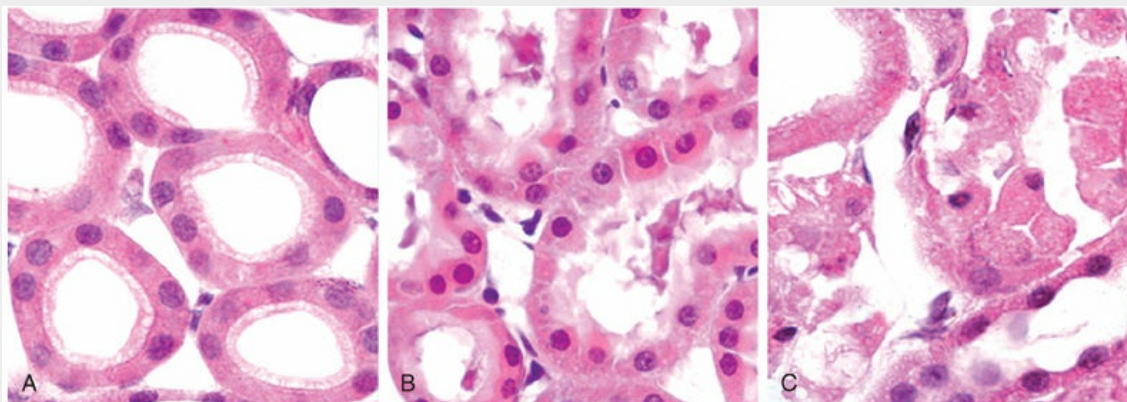



FIGURA 2.4 Alterações morfológicas na lesão celular reversível e irreversível (necrose). (A) Túbulos renais normais com células epiteliais viáveis. (B) Lesão isquêmica inicial (reversível) mostrando, em células ocasionais, bolhas na superfície, eosinofilia aumentada do citoplasma e tumefação celular. (C) Lesão necrótica (irreversível) das células epiteliais com perda dos núcleos, fragmentação das células e extravasamento dos conteúdos. (Cortesia dos Drs. Neal Pinckard e M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

O citoplasma das células lesionadas também pode tornar-se mais avermelhado (eosinofílico), uma alteração que se torna muito mais pronunciada à medida que progride para a necrose (descrito posteriormente). Outras alterações intracelulares associadas à lesão celular (Fig. 2.3) incluem (1) alterações da membrana plasmática, como bolhas, apagamento ou distorção das microvilosidades e afrouxamento de anexos intercelulares; (2) alterações mitocondriais, como tumefação e aparecimento de densidades amorfas ricas em fosfolipídios; (3) dilatação do RE com destacamento de ribossomos e dissociação dos polissomas; e (4) alterações nucleares, como condensação de cromatina. O citoplasma pode conter as chamadas "figuras de mielina", que são conjuntos de fosfolipídios semelhantes a bainhas de mielina derivados das membranas celulares lesionadas.

Em algumas situações, insultos potencialmente prejudiciais induzem alterações específicas nas organelas celulares, como o retículo endoplasmático (RE). O RE agranular (também denominado RE liso) está envolvido no metabolismo de vários agentes químicos, e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

as células expostas a essas substâncias químicas mostram hipertrofia da RE como uma resposta adaptativa que pode apresentar importantes consequências funcionais. Por exemplo, muitos fármacos, incluindo os barbitúricos, que eram habitualmente utilizados como sedativos no passado e ainda são utilizados como tratamento para algumas formas de epilepsia, são metabolizados no fígado pelo sistema de oxidase de função mista do citocromo P-450 encontrado na RE agranular. O uso prolongado de barbitúricos desencadeia um estado de tolerância, marcado pela necessidade de usar doses crescentes do fármaco para conseguir o mesmo efeito. Essa adaptação é decorrente da hipertrofia (aumento de volume) do RE agranular dos hepatócitos e consequente aumento da atividade enzimática do P-450. A modificação de compostos mediadas pelo P-450 leva, às vezes, à sua desintoxicação, mas em outros casos converte-os em uma toxina mais perigosa; um desses exemplos envolve tetracloreto de carbono (CCl_4), discutido posteriormente. As células adaptadas a um fármaco demonstram capacidade aumentada de metabolizar outros compostos manipulados pelo mesmo sistema. Assim, se os pacientes que fazem uso de fenobarbital para epilepsia aumentarem a sua ingestão de álcool, eles podem experimentar uma diminuição na concentração sanguínea do medicamento anticonvulsivante para níveis subterapêuticos por causa da hipertrofia do RE agranular em resposta ao álcool.

Com exposições nocivas excessivas ou persistentes, a lesão celular passa para um ponto "de não retorno" e há morte celular. A relevância clínica de definir este ponto de transição é óbvia – se as alterações bioquímicas e moleculares que predizem a morte celular podem ser identificadas, pode ser possível desenvolver estratégias para prevenir a transição de lesão celular reversível para a irreversível. Embora não haja correlação morfológica ou bioquímica definitiva da irreversibilidade, ela é consistentemente caracterizada por três fenômenos: a *incapacidade de restaurar a função mitocondrial* (fosforilação oxidativa e geração de adenosina trifosfato [ATP]) mesmo após a resolução da lesão original; a *perda de estrutura e das funções da membrana plasmática e das membranas intracelulares*; e *a perda*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de DNA e da integridade estrutural da cromatina. Como discutido detalhadamente mais adiante, a lesão das membranas lisossômicas resulta na dissolução enzimática da célula lesionada, que é o ponto culminante da necrose.

Morte Celular

Quando são lesionadas, as células morrem por mecanismos diferentes, dependendo da natureza e gravidade do insulto.

- Distúrbios graves, como a perda de oxigênio e suprimento de nutrientes e as ações de toxinas, causam uma forma de morte rápida e incontrolável que tem sido chamada morte celular "acidental". A manifestação morfológica da morte celular acidental é a **necrose** (grego, *necros* = morte) (Tabela 2.1). A necrose é a principal via de morte celular em muitas lesões comumente encontradas, como as resultantes de isquemia, exposição a toxinas, infecções e traumatismo. A necrose é tradicionalmente considerada o resultado final e inevitável de lesões graves que está além do salvamento e não se acredita que seja regulada por sinais específicos ou mecanismos bioquímicos. Em outras palavras, a necrose ocorre acidentalmente, porque a lesão é muito grave para ser reparada e muitos dos constituintes celulares simplesmente falham ou "deixam de ser bem-sucedidos".
- Em contraste, quando a lesão é menos grave ou as células precisam ser eliminadas durante os processos normais, ativam um conjunto meticuloso de vias moleculares que culminam com a morte. Como este tipo de morte celular pode ser manipulado por agentes terapêuticos ou mutações genéticas, descreve-se como uma morte celular "regulada". O aspecto morfológico da maioria dos tipos de morte celular regulada é a **apoptose** (Tabela 2.1). Em alguns casos, a morte celular regulada exibe características de necrose e de apoptose, e tem sido chamada *necroptose*. A descoberta de formas não

******ebook converter DEMO Watermarks*******

reconhecidas de morte celular reguladas por genes identificáveis e vias de sinalização mostrou que a morte celular pode ser um processo controlado. A ideia de morte celular regulada também aumenta a possibilidade de que vias moleculares específicas possam constituir um alvo terapêutico para evitar a perda de células em condições patológicas. A apoptose é um processo que elimina as células que apresentam vários tipos de anormalidades intrínsecas e promove a eliminação dos fragmentos das células mortas sem provocar uma reação inflamatória. Esta forma "limpa" de suicídio celular ocorre em situações patológicas quando o DNA ou as proteínas de uma célula são danificadas além da possibilidade de reparação ou a célula é privada de sinais de sobrevivência necessários. **No entanto, ao contrário da necrose, que é sempre indicação de um processo patológico, a apoptose também ocorre nos tecidos saudáveis.** A apoptose serve para eliminar células indesejadas durante o desenvolvimento normal e para manter o número constante de células, de modo que não está necessariamente associada à lesão celular patológica. Esses tipos de morte celular fisiológica também são chamados *morte celular programada*.

Tabela 2.1

Características da Necrose e da Apoptose

Característica	Necrose	Apoptose
Tamanho da célula	Aumentado (tumefação)	Reduzido (retração)
Núcleo	Picnose → cariorrexe → cariólise	Fragmentação em fragmentos do tamanho de nucleossomas
Membrana plasmática	Rompida	Intacta; estrutura alterada, especialmente a orientação dos lipídios
Conteúdos celulares	Digestão enzimática; extravasam da célula	Intactos; podem ser liberados nos corpos apoptóticos
Inflamação adjacente	Frequente	Não
Papel fisiológico ou patológico	Invariavelmente patológica (resultado da	Frequentemente fisiológica, eliminação de células não desejadas; pode ser patológica após algumas formas de lesão celular, especialmente danos ao DNA e proteína

******ebook converter DEMO Watermarks*******

	lesão celular irreversível)	

É importante ressaltar que a **função celular pode ser perdida muito antes da instalação da morte celular, e que as alterações morfológicas das células lesionadas (ou mortas) instalam-se posteriormente à perda de função e viabilidade celular** (Fig. 2.5). Por exemplo, as células miocárdicas tornam-se não contráteis após 1 a 2 minutos de isquemia, mas morrem após até 20 a 30 minutos de a isquemia ter decorrido. As características morfológicas indicativas da morte de miócitos isquêmicos aparecem na microscopia eletrônica entre 2 a 3 horas após a morte das células, mas não são evidentes na microscopia óptica antes de 6 a 12 horas.

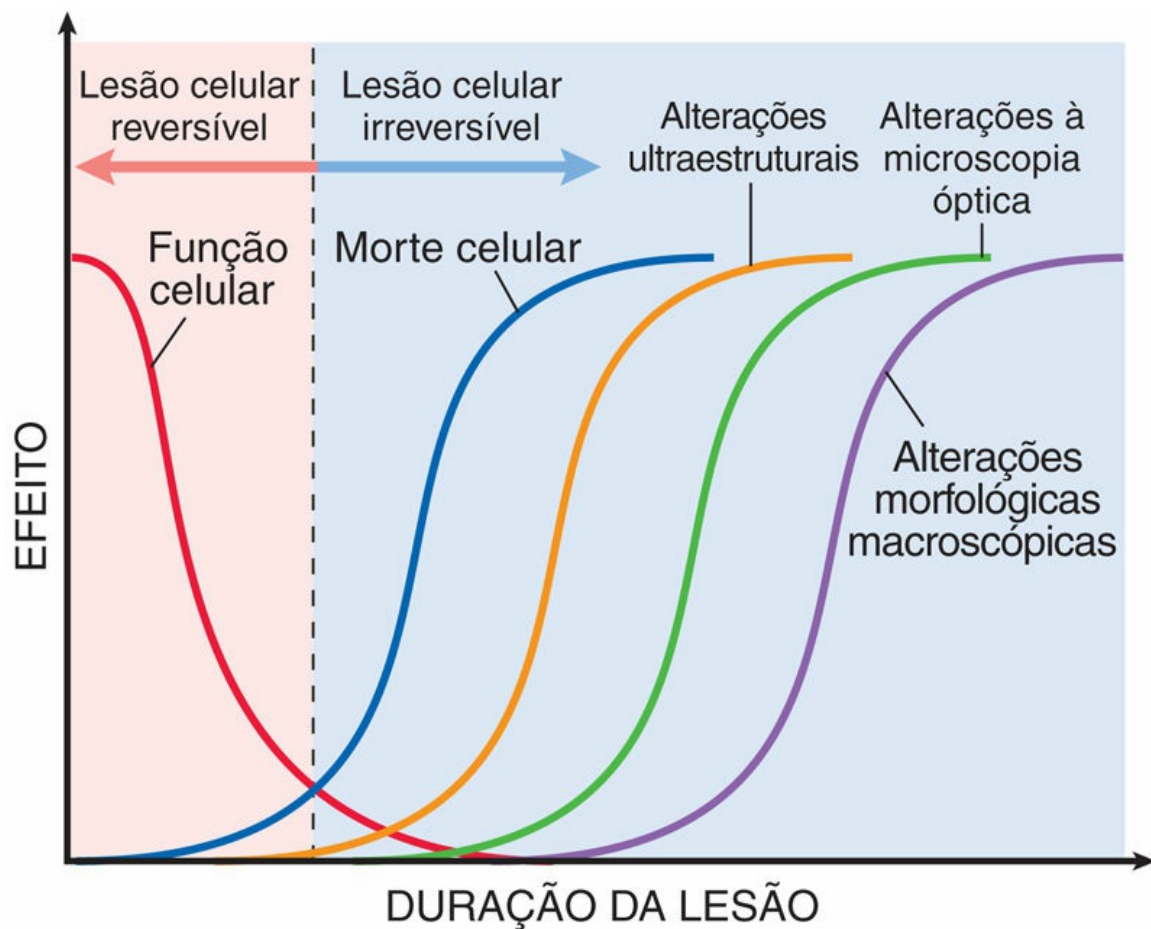



FIGURA 2.5 Relação entre função celular, morte celular e alterações morfológicas na lesão celular. Observe que as células rapidamente se tornam não funcionais após o início da lesão, embora estejam ainda

******ebook converter DEMO Watermarks*******

viáveis com lesão potencialmente reversível; uma lesão de duração mais longa leva finalmente à lesão irreversível e à morte celular. Observe também que, em geral, a morte celular precede as alterações ultraestruturais, à microscopia óptica e morfológicas macroscopicamente visíveis.

Necrose

A necrose é uma forma de morte celular, na qual as membranas celulares se desintegram e as enzimas celulares extravasam e, por fim, digerem a célula (Fig. 2.3). A necrose provoca uma reação local do hospedeiro, chamada inflamação, que é induzida por substâncias liberadas das células mortas e que serve para eliminar os debris celulares e iniciar o processo de reparo subsequente (Cap. 3). As enzimas responsáveis pela digestão da célula são derivadas dos lisossomos e podem ser provenientes das próprias células moribundas ou de leucócitos recrutados como parte da reação inflamatória. A necrose frequentemente é o ponto culminante da lesão celular reversível que não pode ser corrigida.

Os mecanismos bioquímicos da necrose variam de acordo com diferentes estímulos prejudiciais. Esses mecanismos incluem: falha na geração de energia na forma de ATP devido à redução do fornecimento de oxigênio ou lesão mitocondrial; danos às membranas celulares, incluindo a membrana plasmática e as membranas lisossômicas, o que resulta em extravasamento de conteúdo celular incluindo enzimas; danos irreversíveis aos lipídios celulares, proteínas e ácidos nucleicos, que podem ser causados por espécies reativas de oxigênio (ROS – *reactive oxygen species*); e outros. Esses mecanismos bioquímicos são discutidos mais adiante quando consideraremos as causas específicas de necrose celular de forma mais detalhada.

Morfologia

A necrose é caracterizada por alterações no citoplasma e no núcleo das células lesionadas (Figs. 2.3 e 2.4C).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- **Alterações citoplasmáticas.** As células necróticas exibem aumento da eosinofilia (*i. e*., elas ficam coradas de vermelho pelo corante eosina – o “E” na coloração de hematoxilina e eosina, “H&E”), atribuível em parte às proteínas citoplasmáticas desnaturadas que se ligam à eosina e, em parte, à perda do ácido ribonucleico (RNA) citoplasmático, de característica basofílica (basofilia refere-se à coloração azul do corante hematoxilina, o “H” do “H&E”). Quando comparada às células viáveis, a célula pode exibir aparência homogênea mais vítrea, principalmente por causa da perda de partículas de glicogênio. As figuras de mielina são mais evidentes nas células necróticas do que nas células com lesão reversível. Quando as enzimas já digeriram as organelas citoplasmáticas, o citoplasma se torna vacuolado e parece “roído por traças”. À microscopia eletrônica, as células necróticas caracterizam-se pela descontinuidade da membrana plasmática e da membrana das organelas, pela dilatação acentuada das mitocôndrias com a presença de grandes densidades amorfas, pelo rompimento dos lisossomos e figuras de mielina intracitoplasmáticas.
- **Alterações nucleares.** As alterações nucleares assumem um dos três padrões, todos resultantes da degradação da cromatina e do DNA. A **picnose** é caracterizada por retração nuclear e aumento da basofilia; o DNA se condensa em uma massa retraída escura. O núcleo picnótico pode sofrer fragmentação; esta alteração é chamada **cariorrexe**. Em última análise, o núcleo pode sofrer **cariólise**, no qual a basofilia desaparece por causa da digestão do DNA pela atividade da desoxirribonuclease (DNase). Entre 1 e 2 dias, o núcleo de uma célula morta pode desaparecer completamente.
- **Destino das células necróticas.** As células necróticas podem persistir por algum tempo ou serem digeridas por enzimas e desaparecer. As células mortas são substituídas por figuras de mielina, que são fagocitadas por outras células ou degradadas em ácidos graxos. Esses ácidos graxos se ligam a sais de cálcio, resultando em células mortas calcificadas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Padrões Morfológicos de Necrose Tecidual

Em condições patológicas graves, grandes áreas de um tecido ou mesmo órgãos inteiros podem sofrer necrose. Isso pode acontecer em associação com isquemia marcada, infecções e certas reações inflamatórias. Existem vários padrões morfologicamente distintos de necrose tecidual que podem fornecer pistas etiológicas. Embora os termos que descrevem esses padrões não reflitam mecanismos subjacentes, tais termos são comumente usados e suas implicações são compreendidas por patologistas e clínicos.

Morfologia

A maioria dos tipos de necrose descritos aqui apresenta aspectos macroscópicos distintos; a exceção é a necrose fibrinoide, que é detectada somente pelo exame histopatológico.

- A **necrose de coagulação** é a forma de necrose tecidual na qual a arquitetura básica dos tecidos permanece preservada por, pelo menos, alguns dias após a morte celular (Fig. 2.6). Os tecidos afetados adquirem textura firme. Presumivelmente, a lesão desnatura não apenas as proteínas estruturais, como também as enzimas, bloqueando assim a proteólise das células mortas; como resultado, células anucleadas e eosinofílicas persistem por dias ou semanas. Os leucócitos são recrutados para o local da necrose e suas enzimas lisossômicas digerem as células mortas. Os restos celulares são removidos por fagocitose mediada principalmente por neutrófilos infiltrantes e macrófagos. A necrose de coagulação é característica dos infartos (áreas de necrose isquêmica) em todos os órgãos sólidos, exceto o cérebro.
- A **necrose liquefativa** é observada em infecções bacterianas focais ou, ocasionalmente, nas infecções fúngicas, porque os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

microrganismos estimulam o rápido acúmulo de células inflamatórias e as enzimas dos leucócitos digerem (“liquefazem”) o tecido. Por razões desconhecidas, a morte por hipóxia de células dentro do sistema nervoso central, com frequência, resulta em necrose liquefativa (Fig. 2.7). Independentemente da patogenia, as células mortas são completamente digeridas, transformando o tecido em uma massa viscosa líquida que eventualmente é removida por fagócitos. Se o processo foi iniciado por inflamação aguda, como na infecção bacteriana, o material frequentemente apresenta-se com aspecto amarelo cremoso e é chamado **pus** (Cap. 3).

- Embora a **necrose gangrenosa** não seja um padrão específico de morte celular, o termo ainda é usado comumente na prática clínica. Em geral, aplica-se a um membro, normalmente a perna, que perdeu o seu suprimento sanguíneo e sofreu necrose de coagulação, envolvendo várias camadas de tecido. Quando a infecção bacteriana se sobrepõe, a aparência morfológica muda para necrose liquefativa devido ao conteúdo destrutivo das bactérias e dos leucócitos atraídos (resultando assim na chamada “gangrena úmida”).
- A **necrose caseosa** é encontrada mais frequentemente em focos de infecção tuberculosa. O termo *caseoso* (semelhante a queijo) refere-se à aparência friável branco-amarelada da área de necrose no exame macroscópico (Fig. 2.8). No exame microscópico, por meio da coloração com H&E, o foco necrótico exibe uma coleção de células rompidas ou fragmentadas, com aparência granular amorfa rósea. Diferentemente da necrose de coagulação, a arquitetura do tecido está completamente destruída, e os contornos celulares não podem ser distinguidos. A área de necrose caseosa frequentemente está circundada por uma coleção de macrófagos e outras células inflamatórias; essa aparência é característica de uma lesão nodular inflamatória denominada granuloma (Cap. 3).
- A **necrose gordurosa** refere-se a áreas focais de destruição

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gordurosa, em geral resultante da liberação de lipases pancreáticas ativadas na substância do pâncreas e na cavidade peritoneal. Isso ocorre na emergência abdominal calamitosa conhecida como pancreatite aguda (Cap. 17). Nessa desordem, as enzimas pancreáticas que extravasam das células acinares e dos ductos liquefazem as membranas dos adipócitos no peritônio, e as lipases "quebram" os ésteres de triglicerídeos contidos nessas células. Os ácidos graxos liberados combinam-se ao cálcio, produzindo áreas brancas acinzentadas visíveis (saponificação da gordura), que permitem ao cirurgião e ao patologista identificar as lesões (Fig. 2.9). No exame histopatológico, os focos de necrose contêm contornos sombreados dos adipócitos necróticos com depósitos basofílicos de cálcio e uma reação inflamatória.

- A **necrose fibrinoide** é uma forma especial de necrose. Geralmente ocorre em reações imunes em que complexos de antígenos e anticorpos são depositados nas paredes dos vasos sanguíneos, mas também pode ocorrer na hipertensão grave. Os imunocomplexos depositados, combinados às proteínas plasmáticas que extravasam da parede dos vasos danificados, produzem uma aparência amorfa róseo-brilhante nas preparações com coloração H&E conhecidas como fibrinoide (semelhante à fibrina) pelos patologistas (Fig. 2.10). As doenças imunologicamente mediadas (p. ex., poliarterite nodosa), nas quais este tipo de necrose é observado, serão descritas no Capítulo 5.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

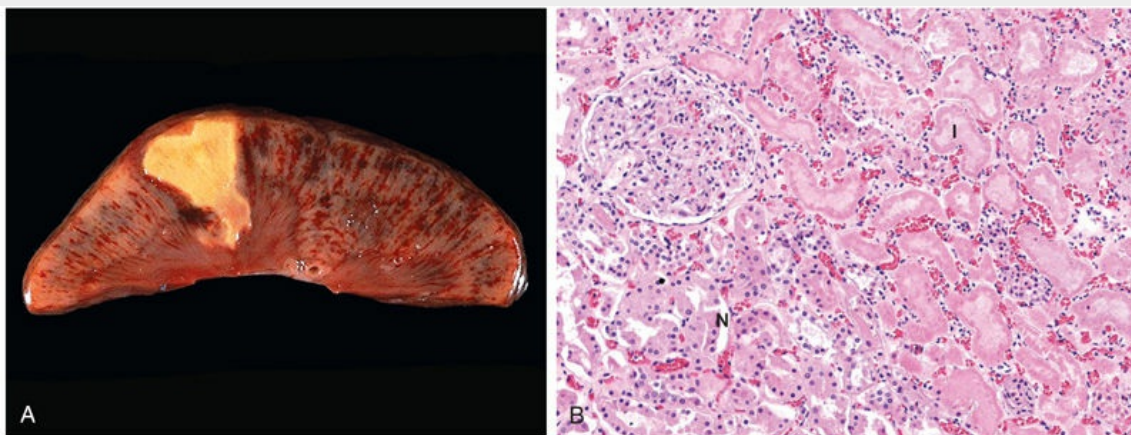



FIGURA 2.6 Necrose de coagulação. (A) Infarto renal em forma de cunha (*amarelo*), com preservação dos contornos. (B) Aspecto microscópico da borda do infarto, com rim normal (*N*) e células necróticas no infarto (*I*). As células necróticas exibem contornos preservados, com ausência de núcleos e infiltrado inflamatório presente (difícil discernir neste aumento).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

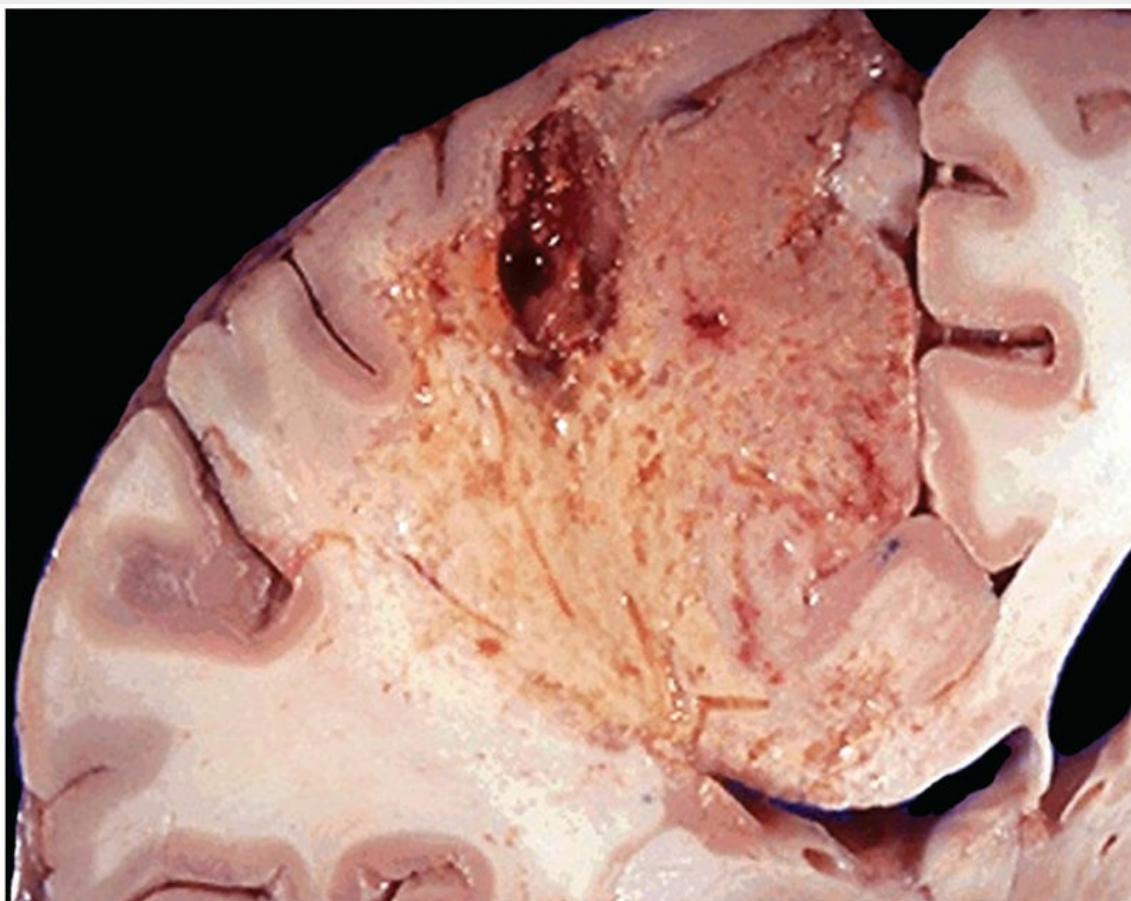



FIGURA 2.7 Necrose liquefativa. Infarto no cérebro mostrando a dissolução do tecido.

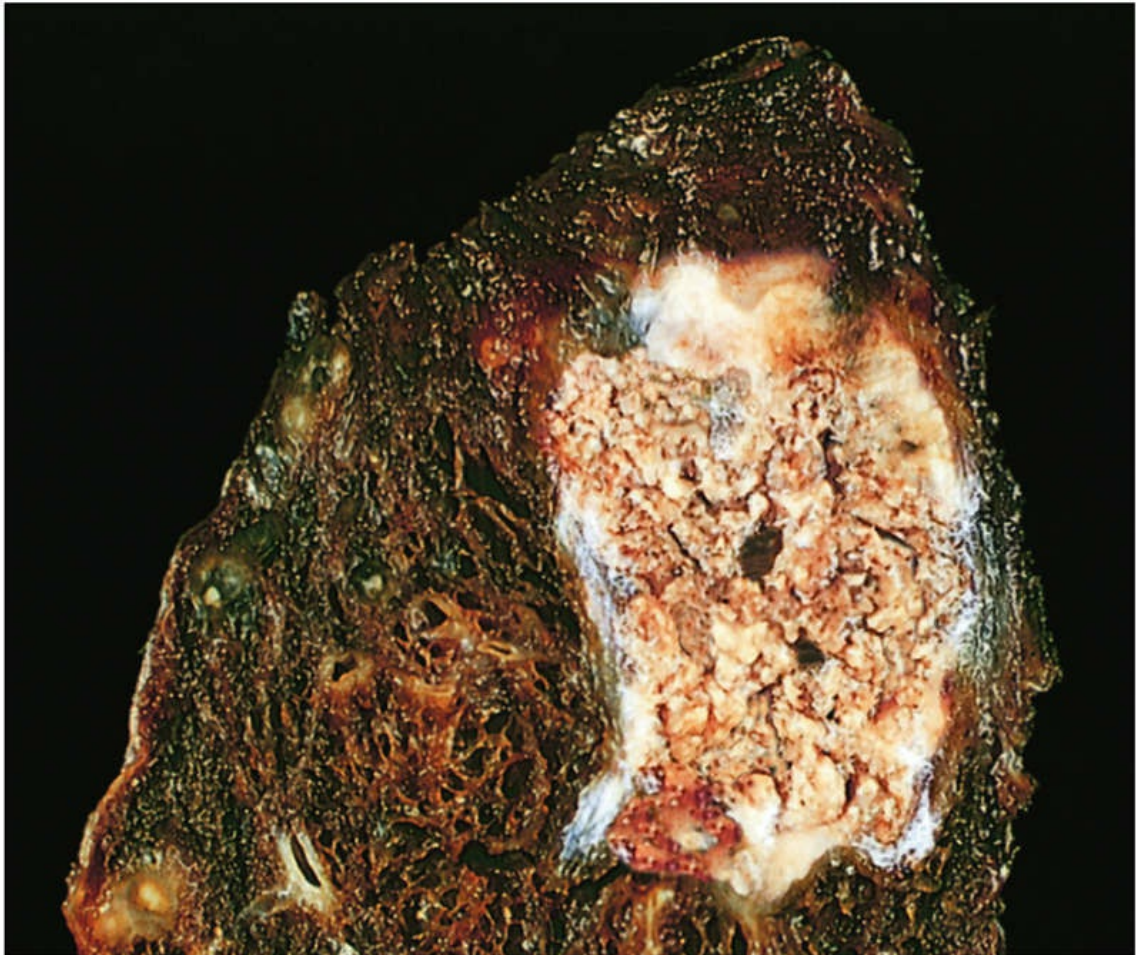



FIGURA 2.8 Necrose caseosa. Tuberculose pulmonar com grande área de necrose caseosa contendo detritos branco-amarelados (semelhantes a queijo).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

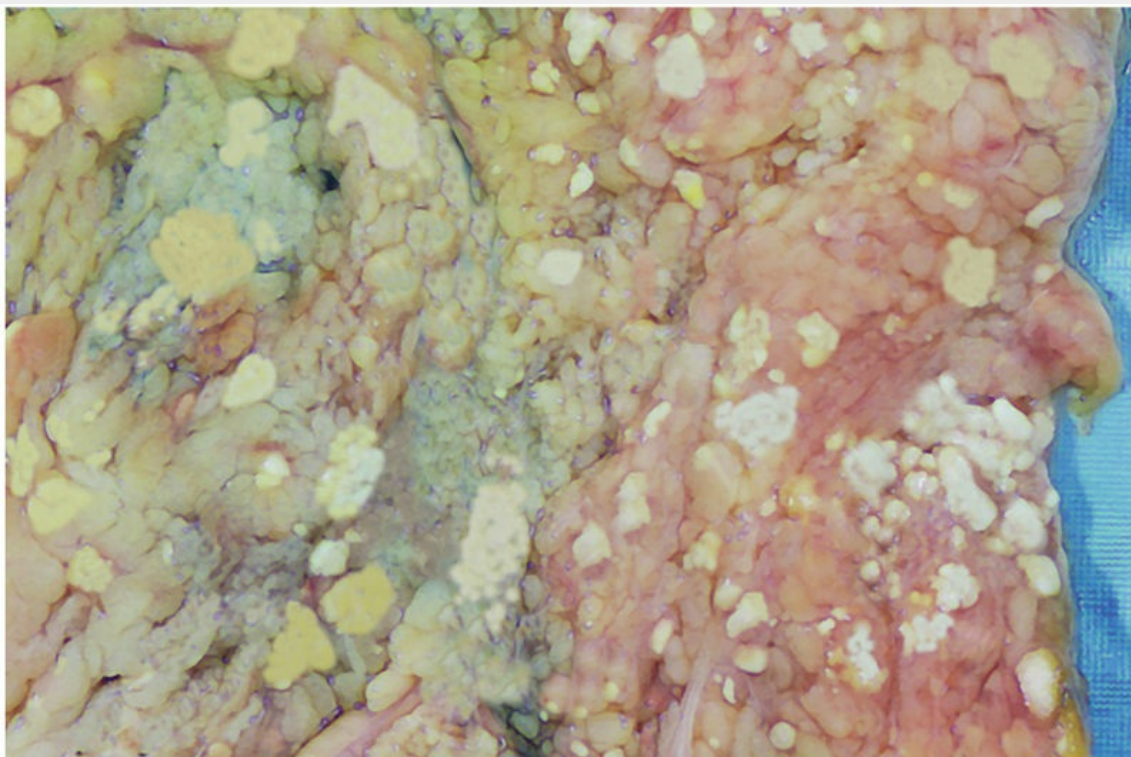



FIGURA 2.9 Necrose gordurosa na pancreatite aguda. As áreas de depósitos gredosos (calcários), brancos, representam focos de necrose gordurosa com formação de sabão de cálcio (saponificação) nos locais da degradação dos lipídios no mesentério.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

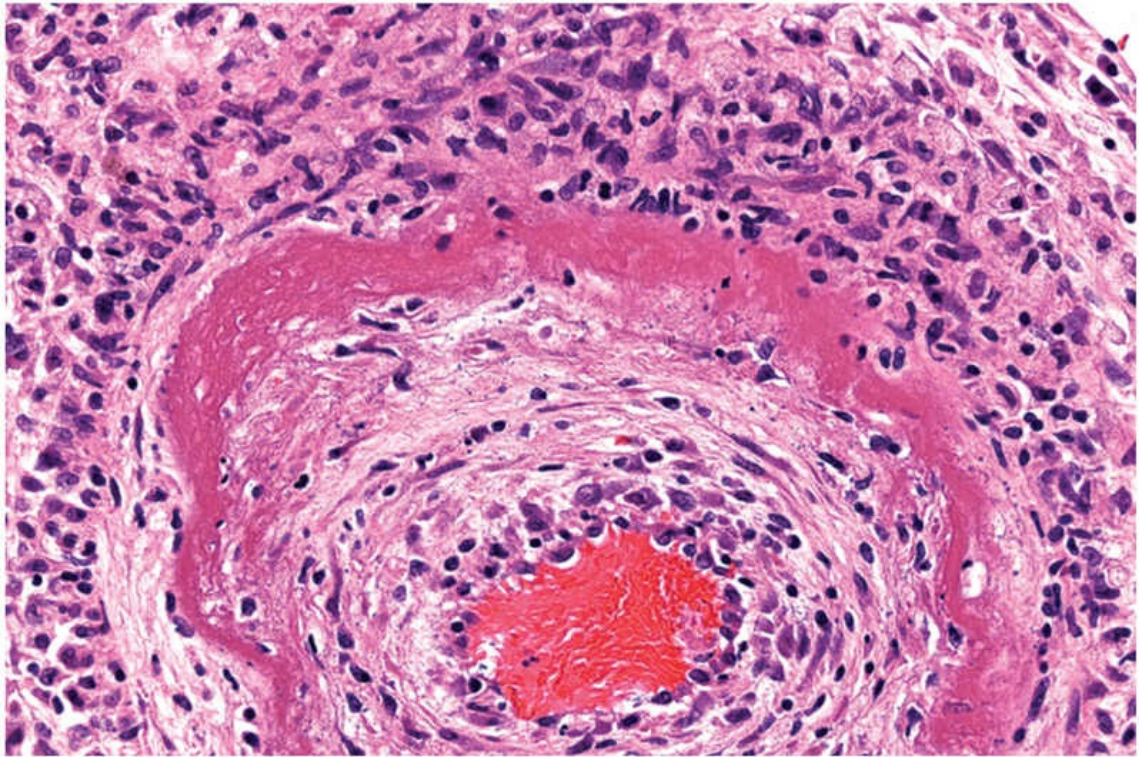



FIGURA 2.10 Necrose fibrinoide na artéria de paciente com poliarterite nodosa. A parede da artéria exibe área circunferencial rosa-brilhante de necrose, com deposição de proteína e inflamação.

O extravasamento de proteínas intracelulares através da membrana celular e, por fim, para a circulação proporciona meios de detectar a necrose tecido-específica utilizando amostras de sangue ou soro. O músculo cardíaco, por exemplo, contém uma única isoforma da enzima creatina cinase e da proteína contrátil troponina, enquanto o epitélio do ducto biliar hepático contém a enzima fosfatase alcalina e os hepatócitos contêm transaminases. A lesão irreversível e a morte celular nesses tecidos elevam os níveis séricos destas proteínas, o que os torna marcadores clinicamente úteis de danos teciduais.

Apoptose

A apoptose é uma via de morte celular na qual as células ativam enzimas que degradam o DNA nuclear das células, bem como as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proteínas nucleares e citoplasmáticas (Fig. 2.11). Os fragmentos das células apoptóticas, então, se separam, gerando a aparência responsável pelo nome (*apoptose*, "cair fora"). A membrana plasmática da célula apoptótica permanece intacta, mas é alterada de tal forma que os fragmentos, chamados corpos apoptóticos, se tornam altamente "comestíveis", levando ao seu rápido consumo por fagócitos. A célula morta e seus fragmentos são limpos com pouco extravasamento de conteúdo celular, de forma que a morte celular apoptótica não causa uma reação inflamatória. Assim, a apoptose difere em muitos aspectos da necrose (Tabela 2.1).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

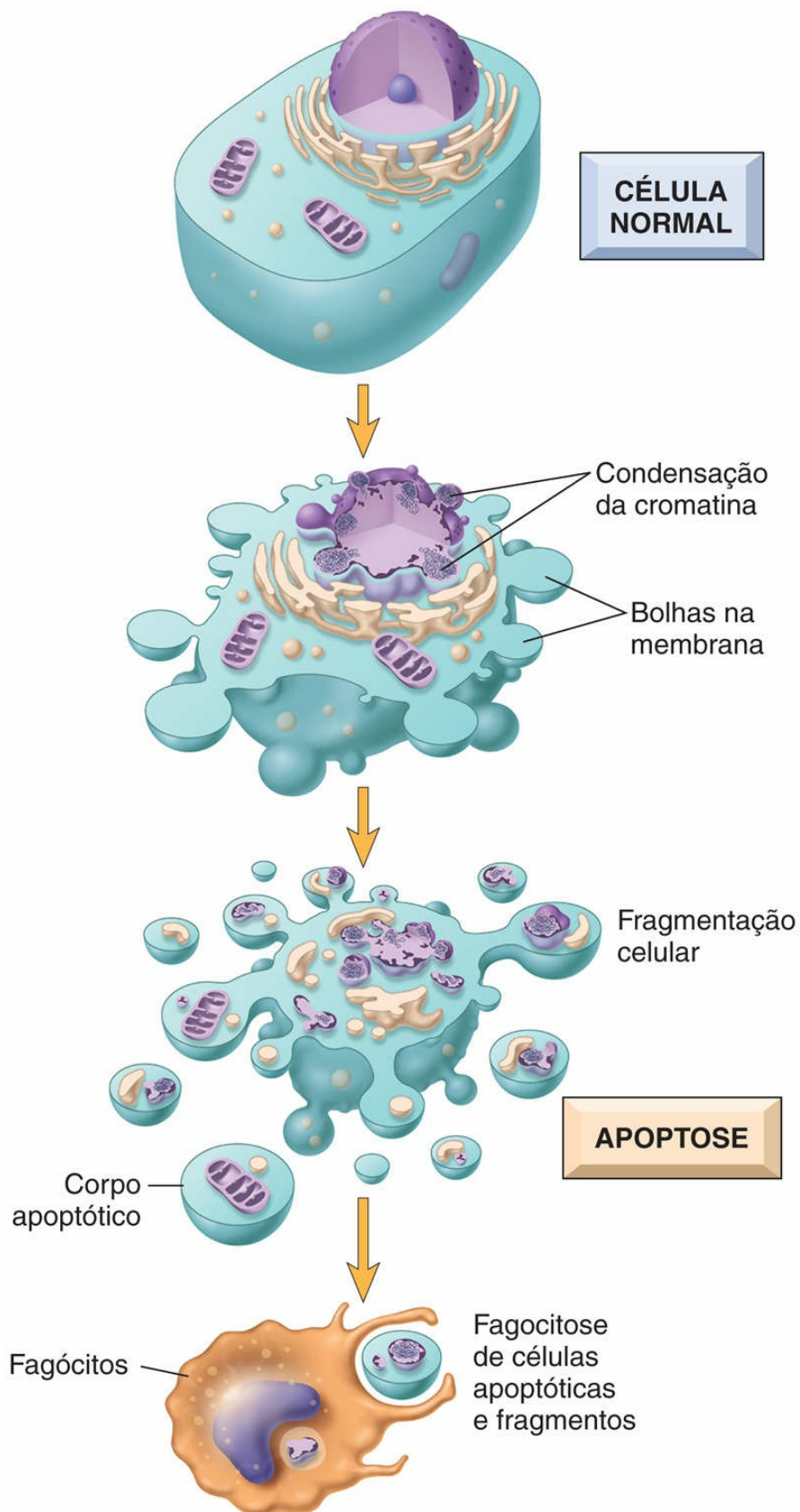



FIGURA 2.11 Apoptose. As alterações celulares na apoptose estão ilustradas. A diferença destas com as alterações que caracterizam a morte celular por necrose estão exibidas na Figura 2.3.

Causas da Apoptose

A apoptose ocorre em muitas situações normais e serve para eliminar tanto as células potencialmente prejudiciais quanto aquelas que tenham sobrevivido mais do que sua utilidade (Tabela 2.2). Ocorre também como um evento patológico quando as células são danificadas, especialmente quando o dano afeta o DNA ou as proteínas celulares; assim, a célula irremediavelmente danificada é eliminada.

- *Apoptose fisiológica.* Durante o desenvolvimento normal de um organismo, algumas células morrem e são substituídas por novas. Em organismos maduros, os tecidos altamente proliferativos e dependentes de hormônios sofrem ciclos de proliferação e perda celular, frequentemente determinados pelos níveis de fatores de crescimento. Nessas situações, a morte celular sempre ocorre por apoptose, garantindo que as células indesejadas sejam eliminadas sem provocar uma inflamação potencialmente nociva. No sistema imune, a apoptose elimina o excesso de leucócitos deixados no fim das respostas imunes, bem como linfócitos que reconhecem autoantígenos e podem causar doenças autoimunes se não foram eliminados.
- *Apoptose em condições patológicas.* Apoptose elimina as células que estão danificadas que não podem ser reparadas. Isso é observado quando há lesão grave do DNA, por exemplo, após exposição à radiação e fármacos/drogas citotóxicas. O acúmulo de proteínas mal dobradas também desencadeia morte apoptótica; os mecanismos subjacentes a essa causa de morte celular e seu significado na doença serão discutidos mais adiante neste capítulo, no contexto de estresse do RE. Determinados agentes infecciosos, particularmente alguns

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vírus, induzem morte apoptótica de células infectadas.

Tabela 2.2

Condições Fisiológicas e Patológicas Associadas à Apoptose

Condição	Mecanismo de Apoptose
Fisiológica	
Durante a embriogênese	Perda de sinalização do fator de crescimento (mecanismo presumido)
Renovação dos tecidos proliferativos (p. ex., epitélio intestinal, linfócitos na medula óssea e timo)	Perda de sinalização de fator de crescimento (mecanismo presumido)
Involução de tecidos dependentes de hormônio (p. ex., endométrio)	Diminuição dos níveis hormonais leva a sinais de sobrevivência reduzidos
Declínio no número de leucócitos no final da resposta inflamatória e imune	Perda de sinais de sobrevivência como estímulo para ativação de leucócitos
Eliminação de linfócitos potencialmente autorreativos	Reconhecimento intenso de autoantígenos induz a apoptose tanto pela via mitocondrial como pela via do receptor de morte
Patológica	
Dano ao DNA	Ativação das proteínas pró-apoptóticas pelos sensores BH3-*only*
Acúmulo de proteínas anormalmente dobradas	Ativação de proteínas pró-apoptóticas pelos sensores BH3-*only*, possivelmente ativação direta de caspases
Infecções, especialmente determinadas infecções virais	Ativação de vias mitocondriais por proteínas virais Morte de células infectadas por linfócitos T citotóxicos, com ativação de caspases

Mecanismos de apoptose

A apoptose é regulada por vias bioquímicas que controlam o equilíbrio entre os sinais indutores de morte e sobrevivência, em última instância, a ativação de enzimas denominadas *caspases*. As caspases foram assim nomeadas porque são cisteína proteases que clivam proteínas após resíduos de ácido aspártico. Duas vias distintas convergem para a ativação das caspases: a via mitocondrial e a via do receptor da morte (Fig. 2.12). Embora essas vias possam se cruzar, elas geralmente são induzidas em condições diversas, envolvem moléculas diferentes e desempenham papéis distintos na fisiologia e na doença. O resultado final da morte celular apoptótica é a eliminação de corpos apoptóticos por fagócitos.

- **A via mitocondrial (intrínseca) parece ser responsável pela**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

apoptose na maioria das situações fisiológicas e patológicas. Mitocôndrias contêm várias proteínas que são capazes de induzir apoptose, incluindo o citocromo c. Quando as membranas mitocondriais se tornam permeáveis, o citocromo c escapa para o citoplasma, desencadeando a ativação da caspase e a morte apoptótica. Uma família de mais de 20 proteínas, cujo protótipo é a Bcl-2, controla a permeabilidade das mitocôndrias. Em células saudáveis, a Bcl-2 e a proteína Bcl-xL relacionada, que são produzidas em resposta aos fatores de crescimento e outros estímulos, mantêm a integridade das membranas mitocondriais, em grande parte "segurando" dois membros pró-apoptóticos da família, Bax e Bak, sob controle. Quando as células são privadas de fatores de crescimento e sinais de sobrevivência, ou são expostas a agentes que danificam o DNA, ou acumulam quantidades inaceitáveis de proteínas mal dobradas, vários sensores são ativados. Tais sensores são chamados proteínas BH3-*only* porque contêm o terceiro domínio observado em proteínas da família Bcl. Eles, por sua vez, deslocam esse equilíbrio delicado, sustentando a vida em favor de Bak e Bax pró-apoptóticas. Como resultado, Bak e Bax se dimerizam, se inserem na membrana mitocondrial e formam canais através dos quais o citocromo c e outras proteínas mitocondriais extravasam para o citosol. Depois que o citocromo c se encontra no citosol, juntamente com certos cofatores, ativa a caspase-9. O resultado final é a ativação de uma cascata de caspases que desencadeia a fragmentação nuclear e leva à formação de corpos apoptóticos.

- **Via do receptor de morte (extrínseca) da apoptose.** Muitas células expressam moléculas de superfície, chamadas receptores de morte, que desencadeiam a apoptose. A maioria dessas moléculas faz parte da família do receptor do fator de necrose tumoral (TNF), que contém em suas regiões citoplasmáticas um "domínio de morte" conservado, assim chamado porque ele medeia a interação com outras proteínas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

envolvidas na morte celular. Os receptores de morte prototípicos são o receptor de TNF tipo I e Fas (CD95). O ligante de Fas (FasL) é uma proteína de membrana expressa principalmente em linfócitos T ativados. Quando essas células T reconhecem alvos que expressam Fas, as moléculas Fas são ligadas em reação cruzada pelo FasL e se ligam a proteínas adaptadoras através do domínio de morte. Estas, então, recrutam e ativam a caspase-8, que, por sua vez, ativa caspases a jusante (*downstream*). A via receptora de morte está envolvida na eliminação de linfócitos autorreativos e na morte de células-alvo por alguns linfócitos T citotóxicos (CTL) que expressam FasL.

Em qualquer das vias, após ativação da caspase-9 ou da caspase-8, elas se clivam, e assim ativam caspases adicionais que clivam numerosos alvos e que, por fim, ativam enzimas que degradam as proteínas e o núcleo das células. O resultado final é a fragmentação celular característica da apoptose.

- **Eliminação de células apoptóticas.** Células apoptóticas e seus fragmentos atraem os fagócitos produzindo uma série de sinais de "coma-me". Por exemplo, nas células normais, a fosfatidilserina está presente no folheto interno da membrana plasmática; no entanto, nas células apoptóticas, esse fosfolipídio desloca-se para o folículo externo, em que é reconhecido por macrófagos teciduais, levando à fagocitose das células apoptóticas. As células que estão morrendo por apoptose também secretam fatores solúveis que recrutam fagócitos. As alterações da membrana plasmática e as proteínas secretadas facilitam a rápida eliminação das células mortas antes de as células sofrerem danos na membrana e liberarem o seu conteúdo (o que pode induzir inflamação). Inúmeros receptores de macrófagos estão envolvidos na ligação e envolvimento de células apoptóticas. A fagocitose das células apoptóticas é tão eficiente que as células mortas desaparecem sem deixar vestígios e a inflamação está praticamente ausente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

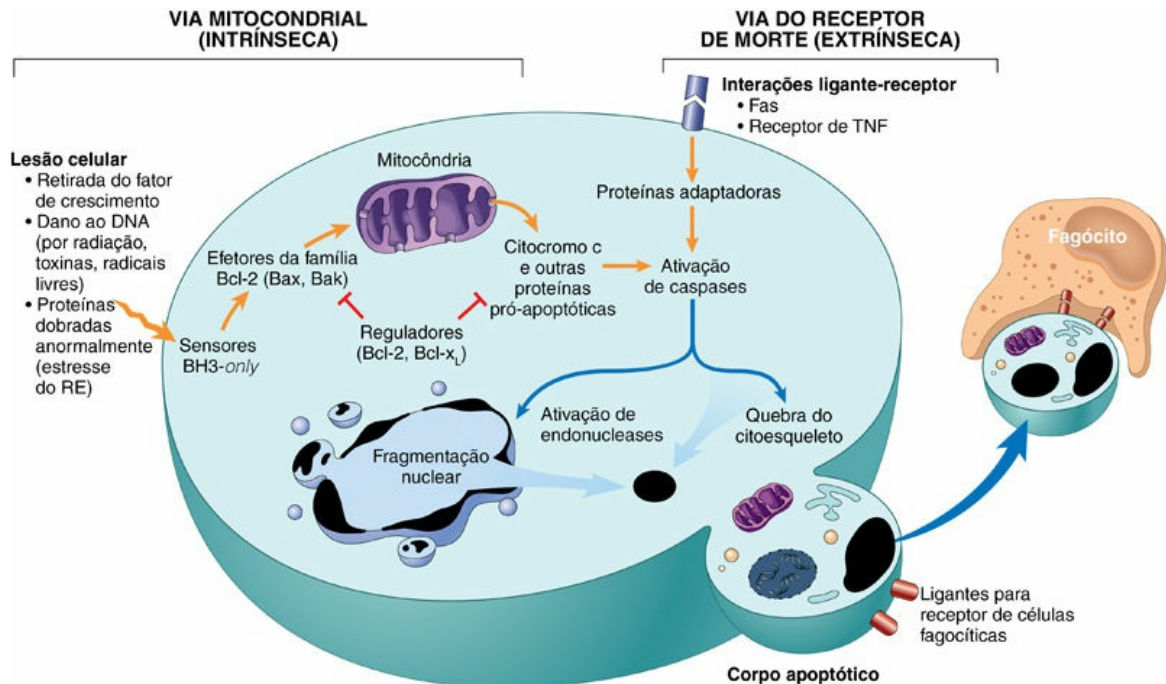



FIGURA 2.12 Mecanismos de apoptose. As duas vias de apoptose diferem na sua indução e regulação, e ambas culminam na ativação das caspases. Na via mitocondrial, as proteínas BH3-*only*, que estão relacionadas com os membros da família Bcl-2, percebem a falta de sinais de sobrevivência ou os danos ao DNA ou à proteína. Essas proteínas BH3-*only* ativam moléculas efetoras que aumentam a permeabilidade mitocondrial. Em conjunto com a deficiência de Bcl-2 e outras proteínas que mantêm a permeabilidade mitocondrial, as mitocôndrias tornam-se permeáveis e várias substâncias, como o citocromo c, entram no citosol e ativam as caspases. As caspases ativadas induzem alterações que culminam na morte e fragmentação celular. Na via do receptor de morte, os sinais dos receptores da membrana plasmática levam à montagem de proteínas adaptadoras em um "complexo de sinalização indutor da morte", que ativa as caspases, e o resultado final é o mesmo.

Morfologia

Em corte de tecidos corados com H&E, os núcleos das células apoptóticas apresentam vários estágios de agregação e condensação da cromatina e, em última análise, cariorrexe (Fig. 2.13); molecularmente, isso se reflete na fragmentação do DNA em pedaços de tamanho de um nucleossomo. As células se encolhem rapidamente, formam botões citoplasmáticos e fragmentam-se em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

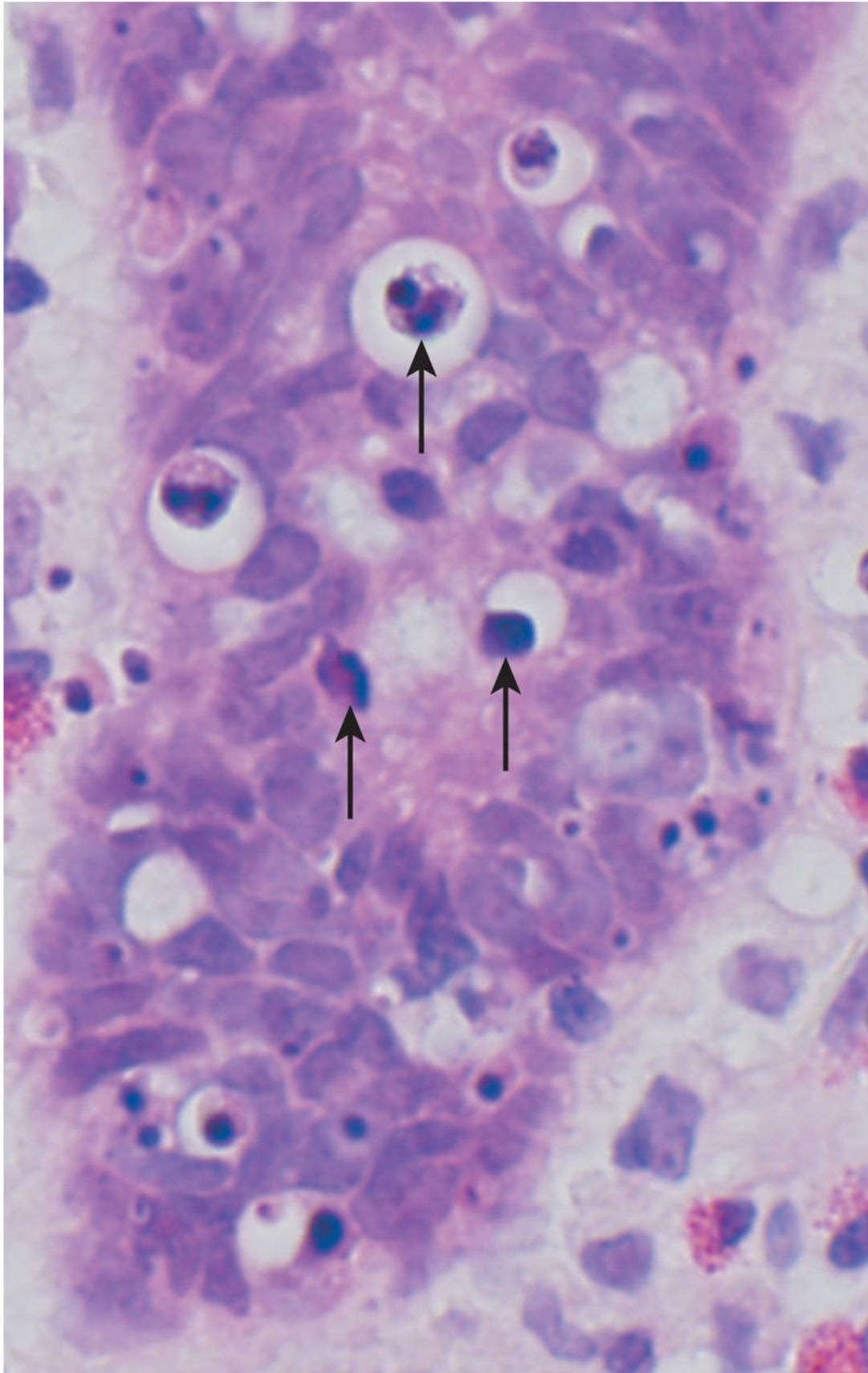
corpos apoptóticos que são compostos por pedaços de citosol e organelas (Fig. 2.11). Como esses fragmentos são rapidamente excluídos e fagocitados sem uma resposta inflamatória, até mesmo a apoptose substancial pode ser histologicamente indetectável.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 2.13 Aparência morfológica de células apoptóticas. São exibidas células apoptóticas (algumas indicadas por *setas*) no epitélio do colo intestinal. (Alguns regimes preparatórios para colonoscopia podem induzir a apoptose em células epiteliais, o que explica a presença de células mortas nesta biópsia.) Observe os núcleos fragmentados com cromatina condensada e os corpos de células retraídas, alguns "desprendendo-se". (Cortesia do Dr. Sanjay Kakar, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, Califórnia.)

Outras Vias de Morte Celular

Além da necrose e apoptose, dois outros padrões de morte celular foram descritos e apresentam características incomuns. Embora a importância dessas vias na doença ainda não tenha sido estabelecida, são temas de considerável pesquisa atual, e é útil estar ciente dos conceitos básicos.

- *Necroptose.* Esta forma de morte celular inicia-se pelo engajamento de receptores de TNF, assim como outros gatilhos mal definidos. Ao contrário da via extrínseca de apoptose, que também está a jusante dos receptores de TNF, na necroptose, as cinases chamadas proteínas de interação de receptores (RIP) são ativadas, iniciando uma série de eventos que resultam na dissolução da célula, bem como em necrose. O nome necroptose implica a presença de características de necrose e apoptose. Acredita-se que algumas infecções matam células por esta via, e foi desenvolvida a hipótese de que desempenham um papel na lesão isquêmica e outras situações patológicas, especialmente naquelas associadas às reações inflamatórias nas quais a citocina TNF é produzida. No entanto, ainda não foram estabelecidos quando e por que ocorre e quão significativa é nas doenças humanas.
- *Piroptose.* Esta forma de morte celular está associada à ativação de um complexo de proteína citosólica de detecção de perigo denominado inflamassoma (Cap. 5). O resultado da ativação do inflamassoma é a ativação de caspases e algumas delas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

induzem a produção de citocinas que provocam inflamação, muitas vezes manifestada por febre, e outras desencadeiam a apoptose. Assim, a apoptose e a inflamação coexistem. O nome piroptose provém da associação de apoptose com febre (do grego, *pyros* = fogo). Acredita-se que seja um mecanismo pelo qual alguns microrganismos infecciosos causam a morte de células infectadas. Seu papel em outras situações patológicas é desconhecido.

Autofagia

A autofagia ("comer a si mesmo") refere-se à digestão lisossômica dos componentes da célula. Constitui um mecanismo de sobrevivência em períodos de privação de nutrientes, de modo que a célula em privação pode sobreviver digerindo seu próprio conteúdo e reciclando-o para fornecer nutrientes e energia. Nesse processo, organelas intracelulares e porções do citosol são os primeiros a serem sequestrados para dentro de um vacúolo autofágico derivado de RE, cuja formação é iniciada pelas proteínas citosólicas que detectam a privação de nutrientes (Fig. 2.14). O vacúolo funde-se aos lisossomas para formar um autofagolisossoma, no qual as enzimas lisossômicas digerem os componentes celulares. Em algumas circunstâncias, a autofagia pode estar associada à atrofia dos tecidos (discutida mais adiante) e pode representar uma adaptação que ajuda as células a sobreviverem aos períodos de privação de nutrientes. Se, entretanto, a célula em privação não puder mais sobreviver "devorando seu conteúdo", a autofagia pode eventualmente levar à morte celular apoptótica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

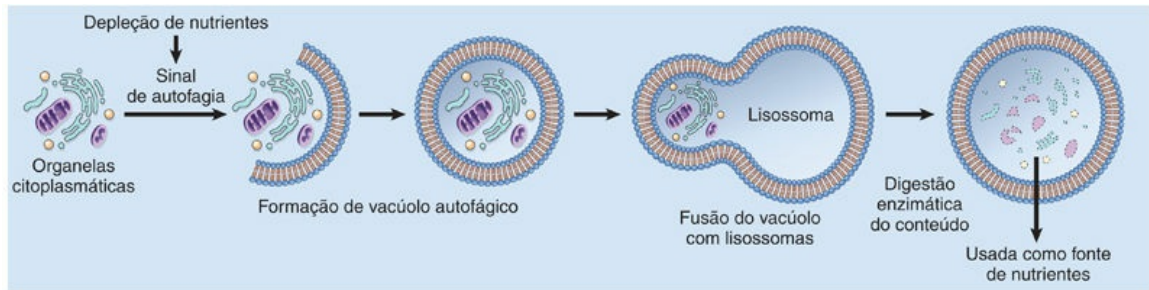



FIGURA 2.14 Autofagia. As tensões celulares, como a privação de nutrientes, ativam genes de autofagia, que iniciam a formação de vesículas ligadas à membrana nas quais as organelas celulares são sequestradas. Estas vesículas fundem-se aos lisossomas, nas quais as organelas são digeridas, e os produtos são utilizados para fornecer nutrientes para a célula. O mesmo processo pode desencadear a apoptose por mecanismos que não estão bem definidos.

A autofagia extensa é observada na lesão isquêmica e em alguns tipos de miopatias. Polimorfismos em um gene envolvido na autofagia têm sido associados à doença inflamatória intestinal, mas o mecanismo exato entre a autofagia e a inflamação intestinal não é conhecido. O papel da autofagia no câncer é discutido no Capítulo 6. Assim, esse mecanismo de sobrevivência, pouco apreciado nas células pode ter papel relevante na doença humana.

Resumo

Padrões de lesão celular e morte celular

- Lesão celular reversível: tumefação das células, alteração gordurosa, bolhas da membrana plasmática e perda de microvilosidades, tumefação mitocondrial, dilatação do RE, eosinofilia (resultante da diminuição do RNA citoplasmático).
- Necrose: morte celular acidental manifestada por aumento da eosinofilia citoplasmática; retração nuclear, fragmentação e dissolução; degradação da membrana plasmática e das membranas das organelas; figuras de mielina abundantes; extravasamento e digestão enzimática do conteúdo celular.
- Tipos morfológicos de necrose tecidual: sob diferentes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

condições, a necrose nos tecidos pode assumir padrões específicos: coagulativa, liquefativa, gangrenosa, caseosa, gordurosa e fibrinoide.

- Apoptose: mecanismo programado de morte celular que tem como função eliminar células indesejadas e irreparavelmente danificadas, com a menor reação possível do hospedeiro, caracterizada pela degradação enzimática de proteínas e do DNA, iniciada por caspases, bem como pelo reconhecimento rápido e remoção de células mortas pelos fagócitos.
- A apoptose é iniciada por duas vias principais:
    - A via mitocondrial (intrínseca) é desencadeada pela perda de sinais de sobrevivência, danos no DNA e proteínas mal dobradas (estresse do RE); associada ao extravasamento de proteínas pró-apoptóticas da membrana mitocondrial para o citoplasma, em que desencadeiam a ativação da caspase; inibida por membros antiapoptóticos da família Bcl, que são induzidos por sinais de sobrevivência, incluindo fatores de crescimento.
    - A via receptora de morte (extrínseca) é responsável pela eliminação de linfócitos autorreativos e danos de CTL; é iniciada pela ligação aos receptores de morte (membros da família de receptores de TNF) por ligantes em células adjacentes
- Duas outras vias incomuns de morte celular são a necroptose (que, como o nome indica, inclui características de necrose e apoptose e é regulada por vias particulares de sinalização) e a piroptose, que pode levar à liberação de citocinas pró-inflamatórias e iniciar a apoptose.
- A autofagia é uma adaptação à privação de nutrientes, na qual as células digerem suas próprias organelas e as reciclam para fornecer energia e substratos. Se o estresse for muito grave para que o processo lide com ele, o resultado é a morte celular por apoptose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Mecanismos de lesão celular e morte celular

Antes de discutir mecanismos individuais de lesão celular e morte, alguns princípios gerais devem ser enfatizados.

- **A resposta celular aos estímulos prejudiciais depende do tipo de lesão, da sua duração e da sua gravidade.** Assim, baixas doses de toxinas ou um período breve de isquemia podem levar à lesão celular reversível, enquanto doses maiores de toxina ou períodos de isquemia mais prolongados podem resultar em lesão irreversível e morte celular.
- **As consequências de um estímulo nocivo também dependem do tipo, do estado, da adaptabilidade e da composição genética da célula lesionada**. A mesma lesão apresenta resultados muito diferentes dependendo do tipo de célula. Por exemplo, o músculo esquelético estriado na perna tolera a isquemia completa por 2 a 3 horas sem lesão irreversível, enquanto o músculo cardíaco morre após apenas 20 a 30 minutos de isquemia. O estado nutricional (ou hormonal) também pode ser importante; compreensivelmente, um hepatócito repleto de glicogênio sobreviverá à isquemia melhor do que aquele que acaba de utilizar a sua última molécula de glicose. A diversidade determinada geneticamente em vias metabólicas pode contribuir para as diferenças em resposta aos estímulos prejudiciais. Por exemplo, quando expostos à mesma dose de uma toxina, os indivíduos que herdam variantes nos genes que codificam o citocromo P-450 podem catabolizar a toxina em velocidades diferentes, levando a resultados distintos. Atualmente, muito esforço está sendo direcionado para a compreensão do papel dos polimorfismos genéticos nas respostas às drogas e toxinas, um campo de estudo chamado farmacogenômica. De fato, as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

variações genéticas influenciam a suscetibilidade a muitas doenças complexas, bem como a capacidade de resposta a vários agentes terapêuticos. Usar a constituição genética do paciente individualmente para orientar a terapia é um exemplo de "medicina de precisão".

- **A lesão celular geralmente resulta de anormalidades funcionais e bioquímicas em um ou mais componentes celulares essenciais** (Fig. 2.15). Como discutiremos mais detalhadamente adiante, diferentes agressores externos e perturbações endógenas afetam diferentes organelas celulares e diferentes vias bioquímicas. Por exemplo, a privação de oxigênio e nutrientes (como a hipóxia e a isquemia) prejudica principalmente as funções celulares dependentes de energia, culminando na necrose; enquanto danos às proteínas e ao DNA desencadeiam a apoptose. No entanto, deve ser destacado que o mesmo agente nocivo pode desencadear múltiplas e sobrepostas vias bioquímicas. Não surpreendentemente, portanto, revelou-se difícil evitar lesões celulares focando uma via individual.

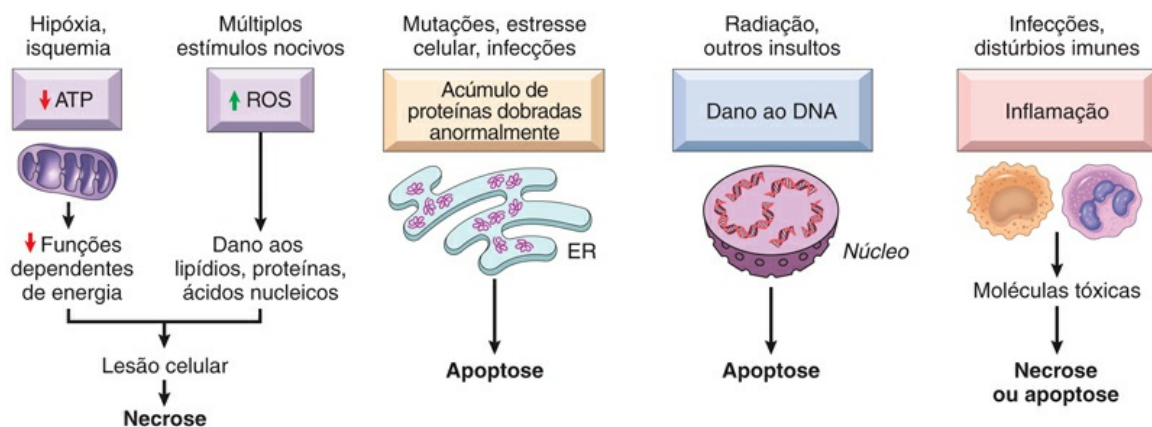



FIGURA 2.15 Os principais mecanismos bioquímicos e locais de dano na lesão celular. Observe que as causas e os mecanismos de morte celular por necrose e apoptose são mostrados como sendo independentes, mas pode haver sobreposição; por exemplo, ambos podem contribuir para a morte celular causada por isquemia, estresse oxidativo ou radiação. *ATP*, trifosfato de adenosina; *ROS*, espécies reativas de oxigênio.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Como discutido e destacado desde o início deste capítulo, existem numerosas e diversas causas de lesão celular e de morte celular. Da mesma forma, existem muitas vias bioquímicas que podem iniciar a sequência de eventos que levam à lesão celular e culminam na morte celular. Algumas dessas vias, reconhecidamente, desempenham funções importantes em doenças humanas. Na seção seguinte, organizamos nossa discussão sobre os mecanismos de lesão celular de acordo com suas principais causas e vias e discutiremos as principais alterações bioquímicas em cada uma delas. Por uma questão de clareza e simplicidade, enfatizaremos os mecanismos singulares em cada via, mas é importante ressaltar que qualquer gatilho iniciador pode ativar um ou mais desses mecanismos e vários mecanismos podem estar ativos simultaneamente.

Hipóxia e isquemia

A deficiência de oxigênio leva à falha de muitas vias metabólicas dependentes de energia e, em última análise, à morte celular por necrose. A maior parte do ATP celular é produzida a partir do difosfato de adenosina (ADP) por meio de fosforilação oxidativa durante a redução do oxigênio no sistema de transporte de elétrons das mitocôndrias. O fosfato de alta energia na forma de ATP é necessário para transporte da membrana, síntese proteica, lipogênese e as reações de reações de desacilação-reacilação necessárias para a renovação dos fosfolipídios. Estima-se que, no total, as células de um ser humano saudável gastam entre 50 kg a 75 kg de ATP por dia! Portanto, não surpreendentemente, as células privadas de oxigênio correm risco de apresentar uma falha catastrófica de muitas funções essenciais. A privação de oxigênio é uma das causas mais frequentes de lesão celular e necrose.

As células submetidas ao estresse da hipóxia, que não morrem imediatamente, ativam mecanismos compensatórios induzidos por fatores de transcrição da família do fator-1 induzido pela hipóxia (HIF-1). HIF-1 estimula a síntese de várias proteínas que ajudam a célula a sobreviver em situações com hipóxia. Algumas destas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proteínas, como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), estimulam o crescimento de novos vasos e assim tentam aumentar o fluxo sanguíneo e o fornecimento de oxigênio. Outras proteínas induzidas pelo HIF-1 desencadeiam alterações adaptativas no metabolismo, estimulando a absorção de glicose e a glicólise e a diminuição da fosforilação oxidativa mitocondrial. A glicólise anaeróbia pode gerar ATP na ausência de oxigênio utilizando glicose derivada da circulação ou da hidrólise do glicogênio intracelular. Sendo assim, os tecidos normais com maior capacidade glicolítica em função da presença de glicogênio (p. ex., o fígado e o músculo estriado) apresentam maior probabilidade de sobreviver à hipóxia e à fosforilação oxidativa diminuída do que os tecidos com armazenamento reduzido de glicose (p. ex., o cérebro). Embora pareça contraintuitivo, as células que proliferam rapidamente e as células malignas do câncer dependem de glicólise aeróbica para produzir grande parte de sua energia, um fenômeno conhecido como o efeito Warburg. A razão para isso é que, embora a glicólise produza menos ATP por molécula de que a glicose utilizada na fosforilação oxidativa, os metabólitos gerados pela glicólise e o ciclo TCA servem como precursores para a síntese de constituintes celulares (p. ex., proteínas, lipídios e ácidos nucleicos) que são necessários para o crescimento e a divisão celular. Alterações no metabolismo celular são frequentemente observadas em células cancerosas, sendo discutidas com mais detalhes no Capítulo 6.

A hipóxia persistente ou grave e a isquemia em última instância causam falha na geração de ATP e esgotamento de ATP das células. A perda desse estoque crítico de energia exerce efeitos deletérios em muitos sistemas celulares (Fig. 2.16).

- *A redução da atividade das bombas de sódio dependentes de ATP na membrana plasmática* resulta em acúmulo intracelular de sódio e efluxo de potássio. O ganho absoluto de soluto é acompanhado por ganho isosmótico de água, causando *tumefação das células* e dilatação do RE.
- O *aumento compensatório na glicólise anaeróbia* leva ao acúmulo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de ácido láctico, diminuição do pH intracelular e redução da atividade de muitas enzimas celulares.

- A depleção prolongada ou grave do ATP causa rompimento *estrutural do aparelho de síntese proteica,* manifestado como desprendimento de ribossomas do RE granular (REG) e dissociação de polissomas em monossomas, com consequente redução da síntese de proteínas.
- Também foi sugerido que a hipóxia *por si* aumenta o acúmulo de ROS.
- Sua veracidade é uma questão em debate; entretanto, existe ampla evidência de que a hipóxia predispõe as células a lesões mediadas pelo ROS se o fluxo sanguíneo (e o fornecimento de oxigênio) for restabelecido, um fenômeno chamado lesão de reperfusão (descrito mais adiante).
- Em última análise, há *danos irreversíveis às membranas mitocondriais e lisossômicas*, e a célula sofre necrose. Os danos na membrana constituem um evento tardio na lesão celular causada por diversos mecanismos, e é discutida mais adiante. Embora a necrose seja a principal forma de morte celular causada pela hipóxia, também acredita-se que a apoptose pela via mitocondrial contribua.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

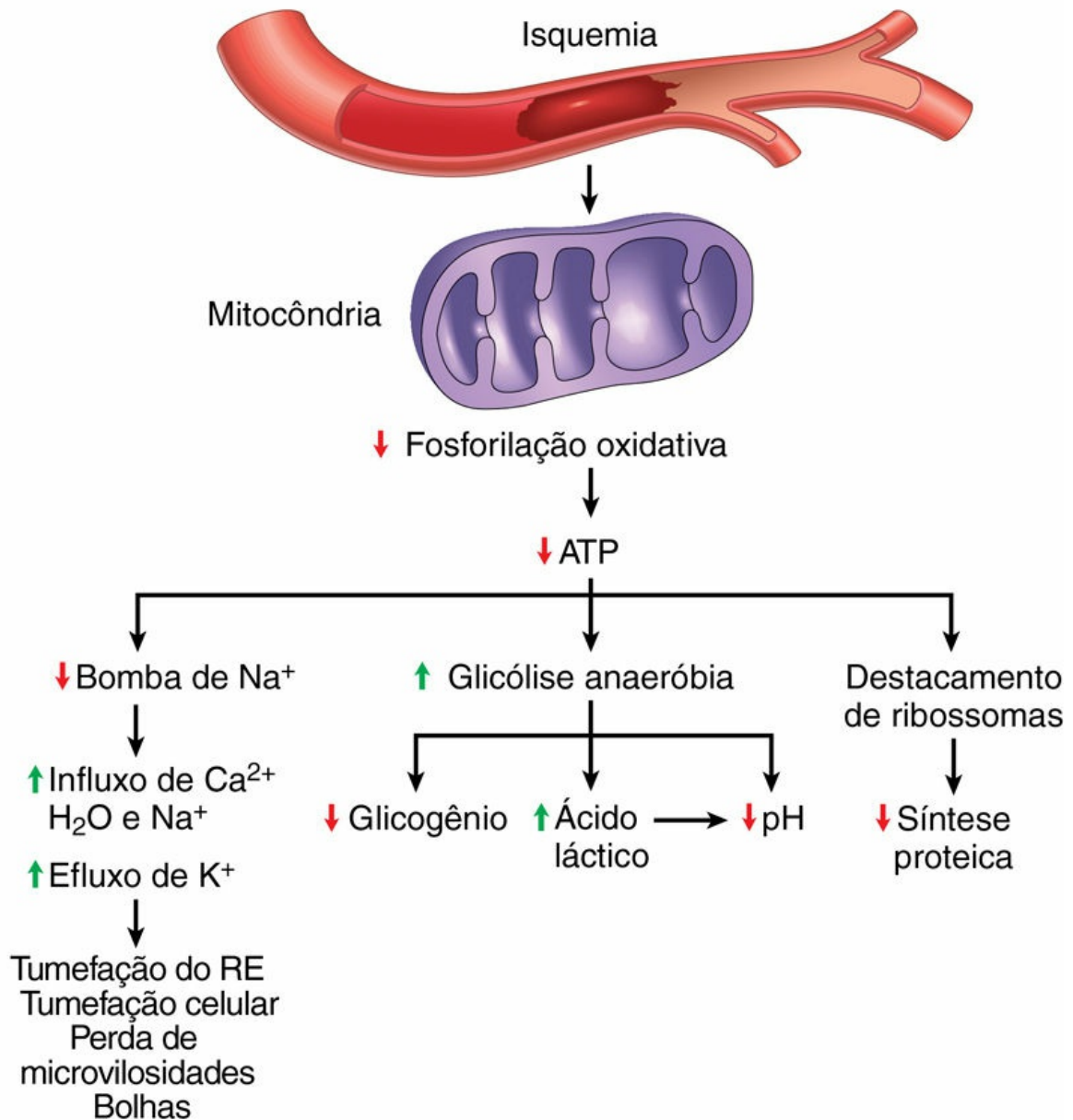



FIGURA 2.16 Consequências funcionais e morfológicas da hipóxia e isquemia. *RE*, retículo endoplasmático.

As consequências funcionais da hipóxia e da isquemia dependem da gravidade e da duração do déficit. Por exemplo, o músculo cardíaco interrompe a contração em cerca de 60 segundos após uma oclusão coronariana. Se a hipóxia continuar, o agravamento da depleção de ATP provoca uma deterioração adicional, causando a sequência de alterações ilustrada na Figura 2.3 e descritas anteriormente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Lesão por Isquemia-Reperfusão

Sob certas circunstâncias, a restauração do fluxo para os tecidos isquêmicos, mas viáveis, resulta, paradoxalmente, no aumento da lesão celular. Este é o inverso do resultado esperado da restauração do fluxo sanguíneo, que normalmente resulta na recuperação de células lesionadas de forma reversível. Esta chamada "lesão de isquemia-reperfusão" é um processo clinicamente importante que pode contribuir significativamente para o dano tecidual, especialmente após a isquemia miocárdica e cerebral.

Vários mecanismos podem explicar a exacerbação da lesão celular resultante da reperfusão dos tecidos isquêmicos:

- Uma nova lesão pode ser iniciada durante a reoxigenação devido ao aumento da geração de ROS (descrito em detalhes mais adiante). Algumas ROS podem ser geradas por células lesionadas com mitocôndrias danificadas que não conseguem realizar a completa redução do oxigênio e, ao mesmo tempo, mecanismos celulares de defesa antioxidante podem estar comprometidos pela isquemia, exacerbando a situação. As ROS geradas por leucócitos infiltrativos também podem contribuir para lesão de células danificadas vulneráveis.
- A inflamação induzida pela lesão isquêmica pode aumentar com a reperfusão devido ao aumento do influxo de leucócitos e proteínas plasmáticas. Os produtos de leucócitos ativados podem causar lesões teciduais adicionais (Cap. 3). A ativação do sistema do complemento também pode contribuir para a lesão de isquemia-reperfusão. As proteínas de complemento podem se ligar aos tecidos lesionados, ou aos anticorpos depositados nos tecidos, e a subsequente ativação do complemento gera subprodutos que exacerbam a lesão celular e a inflamação.

Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo refere-se às anormalidades celulares que são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

induzidas por ROS, que pertencem a um grupo de moléculas conhecidas como radicais livres. A lesão celular mediada por radicais livres é encontrada em muitas circunstâncias, incluindo lesões químicas e por radiação, hipóxia, envelhecimento celular, lesão tecidual causada por células inflamatórias e lesão por isquemia-reperfusão. Em todos esses casos, a morte celular pode acontecer por necrose, apoptose ou pelo padrão misto de necroptose.

Os radicais livres são espécies químicas com um único elétron não pareado na órbita externa. Tais estados químicos são extremamente instáveis e os radicais livres reagem prontamente com moléculas inorgânicas e orgânicas; quando gerados nas células, atacam avidamente os ácidos nucleicos, bem como uma variedade de proteínas celulares e lipídios. Além disso, os radicais livres iniciam reações nas quais as moléculas que reagem com os radicais livres são convertidas em outros tipos de radicais livres, propagando assim a cadeia de danos.

Geração e Remoção de Espécies Reativas de Oxigênio

O acúmulo de ROS é determinado pela sua velocidade de produção e remoção (Fig. 2.17). As ROS são produzidas por duas vias principais.

- **As ROS são produzidas normalmente em pequenas quantidades em todas as células durante as reações de redução-oxidação (redox)** que ocorrem durante a respiração e a produção de energia mitocondrial. Neste processo, o oxigênio molecular é reduzido nas mitocôndrias para gerar água por meio da adição sequencial de quatro elétrons. No entanto, esta reação é imperfeita, e pequenas quantidades de intermediários tóxicos altamente reativos, mas de curta duração, são geradas quando o oxigênio é apenas parcialmente reduzido. Estes intermediários incluem superóxido ($O_2^{\bullet -}$, e pode atravessar membranas biológicas. Na presença de metais, como Fe^{2+}, o H_2O_2 é convertido no radical

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hidroxila (•OH) altamente reativo pela reação de Fenton. As propriedades e os efeitos patológicos das principais ROS estão resumidos na Tabela 2.3.

- **As ROS são produzidas em leucócitos fagocíticos, principalmente em neutrófilos e macrófagos,** como uma arma para destruir microrganismos ingeridos e outras substâncias durante a inflamação e a defesa do hospedeiro (Cap. 3). As ROS são geradas nos fagossomas e fagolisossomas dos leucócitos por um processo semelhante ao da respiração mitocondrial, denominado *explosão respiratória* (ou explosão oxidativa). Neste processo, uma enzima da membrana do fagossoma catalisa a geração de superóxido, que é convertido em H_2O_2. Este, por sua vez, é convertido em um composto altamente reativo, hipoclorito (o principal componente do branqueamento doméstico), pela enzima mieloperoxidase, que está presente nos leucócitos. O papel dos ROS na inflamação está descrito no Capítulo 3.
- O óxido nítrico (NO) é outro radical livre reativo produzido em macrófagos e outros leucócitos. Ele pode reagir com $O_2^{\bar{\bullet}}$ para formar um composto altamente reativo, o peroxinitrito, que também participa da lesão celular.

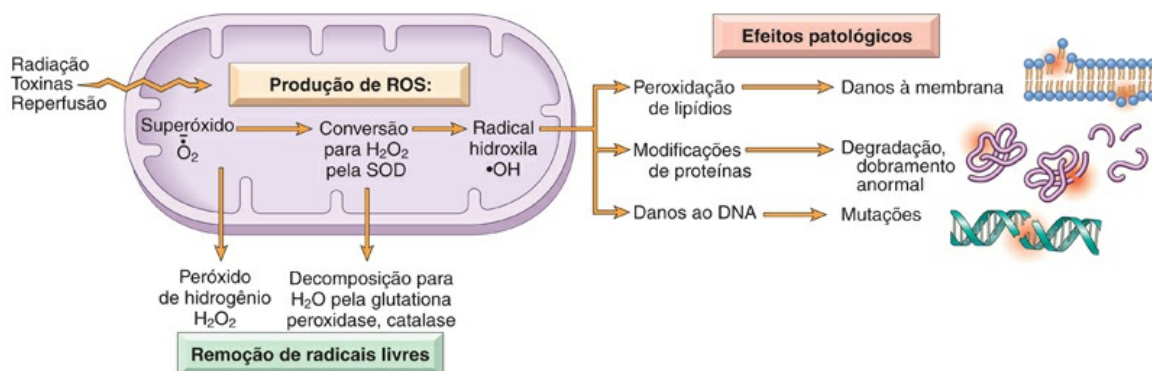



FIGURA 2.17 Geração, remoção e papel das espécies reativas de oxigênio (ROS) na lesão celular. A produção de ROS é aumentada por muitos estímulos prejudiciais. Estes radicais livres são removidos por degradação espontânea e por sistemas enzimáticos especializados. A produção excessiva ou a remoção inadequada levam ao acúmulo de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

radicais livres nas células, o que pode danificar lipídios (por peroxidação), proteínas e DNA, resultando em lesão celular. *SOD*, superóxido dismutase.

Tabela 2.3

Principais radicais livres envolvidos em lesões celulares

Radical Livre	Mecanismos de Produção	Mecanismo de Remoção	Efeitos Patológicos
Superóxido (O_2)	Redução incompleta de O_2 durante a fosforilação oxidativa mitocondrial; por oxidase de fagócitos em leucócitos	Conversão para H_2O_2 e O_2 pela superóxido dismutase	Efeitos de danos diretos em lipídios (peroxidação), proteínas e DNA
Peróxido de hidrogênio (H_2O_2)	Principalmente a partir de superóxido pela ação da superóxido dismutase	Conversão para H_2O_2 e O_2 pela catalase, glutationa peroxidase	Pode ser convertido para $^{\bullet}OH$ e OCl^-, que destrói microrganismos e células
Radical hidroxila ($^{\bullet}OH$)	Produzido a partir de H_2O, H_2O_2 e O^-_2 por várias reações químicas	Conversão para H_2O pela glutationa peroxidase	Efeito danoso direto em lipídios (peroxidação), proteínas e DNA
Peroxinitrito ($ONOO^{\bullet}$)	Interação entre O_2 e NO mediada pela NO sintase	Conversão para nitrito por enzimas na mitocôndria e no citosol	Efeito danoso direto em lipídios (peroxidação), proteínas e DNA

A geração de radicais livres aumenta em várias circunstâncias:

- Na absorção de energia radiante (p. ex., luz ultravioleta [UV], raios X). A radiação ionizante pode hidrolisar a água em radicais livres hidroxila ($^{\bullet}OH$) e hidrogênio ($H^{\bullet}$).
- No metabolismo enzimático de produtos químicos exógenos (p. ex., tetracloreto de carbono – ver mais adiante).
- Na inflamação, na qual os radicais livres são produzidos pelos leucócitos (Cap. 3).
- Na reperfusão de tecidos isquêmicos, como já descrito anteriormente.

As células desenvolveram mecanismos para remover os radicais livres e assim minimizar os seus efeitos nocivos. Os radicais livres são inerentemente instáveis e decompõem-se espontaneamente. Existem também sistemas não enzimáticos e enzimáticos, às vezes chamados *removedores de radicais livres*, que servem para inativar os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

radicais livres (Fig. 2.17).

- A taxa de decomposição do superóxido é aumentada significativamente pela ação da superóxido dismutase (SOD).
- As glutationa-peroxidases (GSH) são uma família de enzimas cuja função principal é proteger as células das lesões oxidativas. O membro mais abundante desta família, a GSH peroxidase 1, é encontrado no citoplasma de todas as células. Catalisa a degradação de H_2O_2 pela reação $2GSH + H_2O_2 \rightarrow GS\text{-}SG + 2H_2O$. A proporção intracelular de GSH oxidada para GSH reduzida é um reflexo da atividade desta enzima e assim a capacidade de as células catabolizarem os radicais livres.
- A catalase, presente nos peroxissomas, catalisa a decomposição do peróxido de hidrogênio ($2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$). É uma das enzimas mais ativas conhecidas, capazes de degradar milhões de moléculas de H_2O_2 por segundo.
- Os antioxidantes endógenos ou exógenos (p. ex., as vitaminas E, A, C e o β-caroteno) podem bloquear a formação de radicais livres ou removê-los, uma vez que tenham sido formados.

Lesão Celular Causada por Espécies Reativas de Oxigênio

As ROS causam lesão celular danificando múltiplos componentes de células (Fig. 2.17):

- *Peroxidação lipídica das membranas.* As ligações duplas em lipídios poli-insaturados da membrana são vulneráveis ao ataque por radicais livres derivados de oxigênio. As interações lipídio-radical produzem peróxidos, que são, por si, instáveis e reativos, e que sobrevêm uma reação em cadeia autocatalítica. Danos nas membranas plasmáticas, bem como nas membranas lisossômicas, podem apresentar consequências devastadoras, como discutido anteriormente no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

contexto de isquemia e hipóxia.

- *Ligações cruzadas e outras alterações nas proteínas.* Os radicais livres promovem uma ligação cruzada das proteínas mediada por sulfidrila, resultando em degradação ou perda da atividade enzimática. As reações de radicais livres também podem causar diretamente a fragmentação do polipeptídio. As proteínas danificadas podem não se dobrar adequadamente, desencadeando a resposta à proteína mal dobrada, descrita mais adiante.
- *Danos no DNA*. As reações de radicais livres com resíduos de timina no DNA nuclear e mitocondrial produzem quebras do filamento simples. Tal dano do DNA tem sido envolvido na morte celular apoptótica, envelhecimento e transformação maligna de células.
- Além do papel das ROS na lesão celular e morte de microrganismos, baixas concentrações de ROS estão envolvidas em inúmeras vias de sinalização celular e, portanto, em muitas reações fisiológicas. Por conseguinte, estas moléculas são produzidas normalmente, mas, para evitar os seus efeitos nocivos, as suas concentrações intracelulares são fortemente reguladas nas células saudáveis.

Lesão Celular Causada por Toxinas

Toxinas, incluindo substâncias químicas ambientais e substâncias produzidas por patógenos infecciosos, induzem lesão celular que culmina principalmente na morte celular necrótica. Diferentes tipos de toxinas induzem lesão celular por dois mecanismos gerais:

- *Toxinas de ação direta.* Algumas toxinas atuam diretamente pela combinação com um componente molecular crítico ou organela celular. Por exemplo, na intoxicação por cloreto de mercúrio (como pode ocorrer pela ingestão de frutos do mar contaminados) (Cap. 8), o mercúrio se liga aos grupos sulfidrila de várias proteínas da membrana celular, causando

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inibição do transporte dependente de ATP e maior permeabilidade da membrana. Muitos agentes quimioterapêuticos antineoplásicos também induzem lesão celular por efeitos citotóxicos diretos. Também estão incluídas nesta classe as toxinas produzidas por microrganismos (descritas no Cap. 9). Estas, muitas vezes, causam dano por causa do alvo em moléculas de células hospedeiras que são necessárias para funções essenciais, tais como síntese de proteínas e transporte iônico.

- *Toxinas latentes.* Muitas substâncias químicas tóxicas não são intrinsecamente ativas, mas devem primeiro ser convertidas em metabólitos reativos, que então atuam nas células-alvo. Sendo assim, as toxinas normalmente afetam as células nas quais são ativadas. Em geral, isso é realizado pelo citocromo P-450 no RE agranular do fígado e outros órgãos. Embora os metabólitos possam causar danos à membrana e lesão celular por se ligarem de forma covalente às proteínas e lipídios, o mecanismo mais importante de lesão celular envolve a formação de radicais livres. O tetracloreto de carbono (CCl_4) – uma vez amplamente utilizado na indústria de limpeza a seco, mas agora proibido – e o analgésico acetaminofeno pertencem a esta categoria. O efeito do CCl_4 ainda é instrutivo como um exemplo de lesão química. CCl_4 é convertido em um radical livre tóxico, principalmente no fígado, e este radical livre é a causa da lesão celular, principalmente por peroxidação de fosfolipídios de membrana. Em menos de 30 minutos após a exposição a CCl_4, há dano suficiente às membranas do RE dos hepatócitos para causar um declínio na síntese de enzimas e proteínas plasmáticas; em cerca de 2 horas, ocorre tumefação do RE agranular e dissociação de ribossomas do RER. Há também diminuição da síntese de apoproteínas que formam complexos com triglicerídeos, e assim facilitam a secreção dos destes; esse defeito resulta em acúmulo de lipídios em hepatócitos e outras células e o “fígado gordo” do envenenamento por CCl_4. A lesão mitocondrial ocorre e,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

subsequentemente, diminuição dos estoques de ATP resultando em um transporte de íons defeituoso e tumefação progressiva das células; as membranas plasmáticas ainda são danificadas por aldeídos graxos produzidos por peroxidação lipídica no RE. O resultado final pode ser a morte celular.

Estresse do Retículo Endoplasmático

O acúmulo de proteínas mal dobradas em uma célula pode estressar vias compensatórias no RE e levar à morte celular por apoptose. Durante a síntese proteica normal, as chaperonas no RE controlam o dobramento apropriado das proteínas recentemente sintetizadas e os polipeptídios mal dobrados são ubiquitinados e direcionados para a proteólise. Se proteínas não dobradas ou anormalmente dobradas se acumulam no RE, elas primeiro induzem uma resposta celular chamada *resposta de proteína não dobrada* (Fig. 2.18). Essa resposta adaptativa ativa as vias de sinalização que aumentam a produção de chaperonas e diminuem a tradução de proteínas, reduzindo assim os níveis de proteínas mal dobradas na célula. Quando uma grande quantidade de proteína mal dobrada se acumula e não pode ser administrada pela resposta adaptativa, os sinais que são gerados resultam na ativação de sensores proapoptóticos da família BH3-*only*, bem como a ativação direta de caspases, o que desencadeia apoptose pela via mitocondrial (intrínseca).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

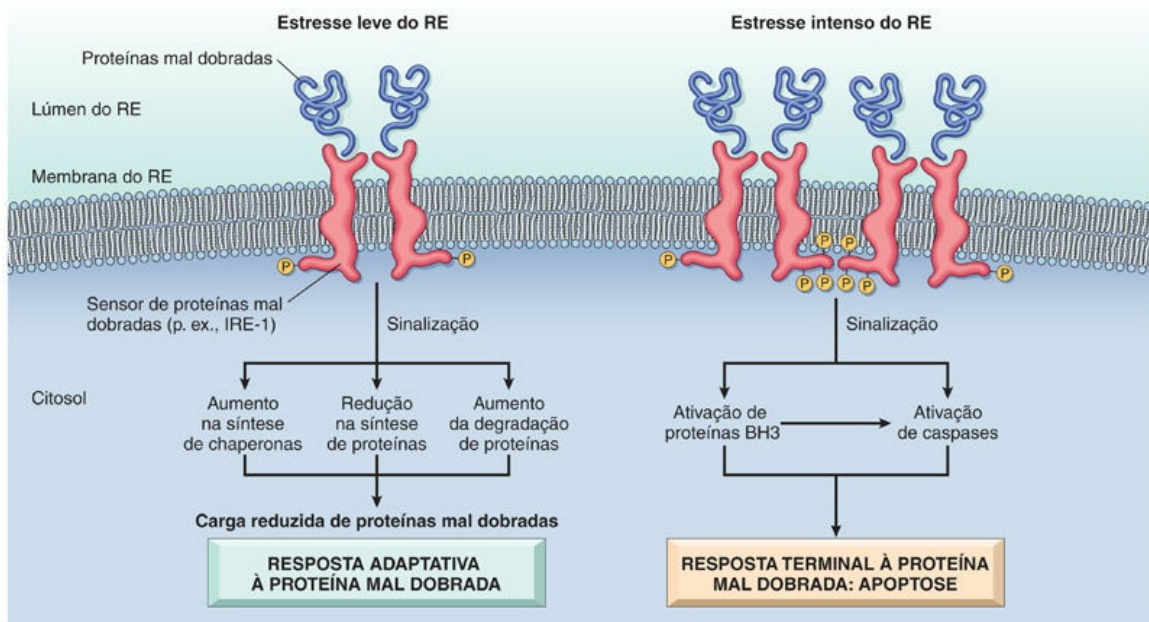



FIGURA 2.18 Resposta à proteína não dobrada e o estresse do retículo endoplasmático (RE). A presença de proteínas mal dobradas no RE é detectada por sensores na membrana do RE, como a cinase IRE-1, que formam oligômeros que são ativados por fosforilação. Isso desencadeia uma resposta celular adaptada à proteína mal dobrada, que pode proteger a célula das consequências prejudiciais das proteínas dobradas anormalmente. Quando a quantidade de proteínas mal dobradas é demasiadamente grande para ser corrigida, a ativação excessiva de sensores do RE estimula a via mitocondrial de apoptose e a morte de células irreparavelmente danificadas; isso também é chamado resposta terminal à proteína não dobrada.

O acúmulo intracelular de proteínas mal dobradas pode ser causado por anormalidades que aumentam a produção de proteínas mal dobradas ou reduzem a capacidade de eliminá-las. Isso pode ser resultado de: mutações genéticas que levam à produção de proteínas que não podem se dobrar adequadamente; envelhecimento, que está associado à diminuição na capacidade de corrigir o dobramento; infecções, especialmente virais, quando grandes quantidades de proteínas microbianas são sintetizadas dentro das células, mais do que a célula pode manipular; aumento da demanda por proteínas secretoras, como insulina em estados resistentes à insulina; e alterações no pH intracelular e no estado redox. Acredita-se que a proteína mal dobrada seja a anormalidade celular fundamental em diversas doenças neurodegenerativas (Cap. 23). A privação de glicose

******ebook converter DEMO Watermarks*******

e oxigênio, como na isquemia e hipóxia, também pode aumentar a carga de proteínas dobradas anormalmente.

O dobramento anormal da proteína dentro das células pode causar doença por criar a deficiência de uma proteína essencial ou induzindo apoptose (Tabela 2.4).

- As proteínas dobradas anormalmente muitas vezes perdem a sua atividade e são rapidamente degradadas, e podem contribuir para a perda de função. Se essa função for essencial, ocorrem as lesões celulares. Uma importante doença na qual isso ocorre é a fibrose cística, que é causada por mutações herdadas em uma proteína de transporte de membrana que impede o seu dobramento normal.
- A morte celular como resultado do dobramento errôneo da proteína é reconhecida como uma característica de várias doenças, incluindo os distúrbios neurodegenerativos como doença de Alzheimer, doença de Huntington e doença de Parkinson, e também pode constituir a base do diabetes tipo 2 (Tabela 2.4).

Tabela 2.4

Doenças Causadas por Proteínas Mal Dobradas[a]

Doença	Proteína Afetada	Patogenia
Doenças Causadas por Proteínas Mutadas que são Degradadas, Levando à sua Deficiência		
Fibrose cística	CFTR	Perda do CFTR resulta em defeitos no transporte de cloreto e morte das células afetadas
Hipercolesterolemia familiar	Receptor LDL	Perda do receptor de LDL levando a hipercolesterolemia
Doença de Tay-Sachs	Subunidade β da hexosaminidase	Falta da enzima lisossômica levando ao armazenamento do gangliosídio GM2 nos neurônios
Doenças Causadas por Proteínas Mal Dobradas que Resultam em Perda Celular Induzida por Estresse do RE		
Retinose pigmentosa	Rodopsina	Anormalidade do dobramento da rodopsina causa perda do fotorreceptor e morte celular, resultando em cegueira
Doença de Creutzfeld-Jacob	Príons	Dobramento anormal de PrPSC causa morte de neurônios

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença de Alzheimer	Peptídeo A_β	Dobramento anormal do peptídeo A_β causa agregação dentro dos neurônios e apoptose
Doenças Causadas por Proteínas Mal Dobradas que Resultam de Perda Celular Induzida por Estresse do RE e Deficiência Funcional Proteica		
Deficiência de alfa-1 antitripsina	α1-antitripsina	Armazenamento de proteína não funcional nos hepatócitos causa apoptose; a ausência de atividade nos pulmões causa destruição enzimática do tecido elástico originando enfisema

[a] São mostrados exemplos de doenças selecionadas nas quais acredita-se que o dobramento anormal de proteínas seja o mecanismo principal de desarranjos funcionais da célula ou da lesão tecidual. *CFTR*, regulador de condutância transmembranar da fibrose cística; *LDL*, lipoproteína de baixa densidade.

Como discutido mais adiante neste capítulo, as proteínas dobradas incorretamente também podem se acumular em tecidos extracelulares, como ocorre na amiloidose.

Dano do DNA

A exposição das células à radiação ou a agentes quimioterápicos, a geração intracelular de ROS e a aquisição de mutações podem induzir danos no DNA, que, se graves, podem desencadear a morte apoptótica. O dano ao DNA é detectado por proteínas sentinelas intracelulares, que transmitem sinais que levam ao acúmulo da proteína p53. Primeiramente, p53 suspende o ciclo celular (na fase G1) para permitir que o DNA seja reparado antes de ser replicado (Cap. 6). No entanto, se o dano for muito grande para ser reparado com êxito, a p53 desencadeia a apoptose, principalmente estimulando o sensor da proteína BH3 que ativa Bax e Bak, membros proapoptóticos da família Bcl-2. Quando p53 está mutada ou ausente (como ocorre em certos cânceres), as células com DNA danificado que sofreriam apoptose então sobrevivem. Nessas células, o dano ao DNA pode resultar em mutações ou rearranjos de DNA (p. ex., translocações) que levam à transformação neoplásica (Cap. 6).

Inflamação

Uma causa comum de lesão celular e tecidual é a reação inflamatória que é provocada por patógenos, células necróticas e respostas imunes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desreguladas, como nas doenças autoimunes e alergias. Em todas essas situações, **as células inflamatórias, incluindo neutrófilos, macrófagos, linfócitos e outros leucócitos, secretam produtos que evoluíram para destruir microrganismos, mas também podem danificar tecidos hospedeiros.** Essas reações imunes prejudiciais são classificadas como hipersensibilidade. Seus mecanismos e a significância serão discutidos no Capítulo 5.

Eventos Comuns na Lesão Celular de Causas Diversas

Na discussão anterior, abordamos os mecanismos de lesão celular de acordo com a causa iniciadora e destacamos as principais vias de lesão que são desencadeadas em diferentes situações fisiopatológicas. Algumas anormalidades caracterizam a lesão celular independentemente da causa, e são assim observadas em uma variedade de situações patológicas. Duas dessas alterações são descritas a seguir.

Disfunção Mitocondrial

As mitocôndrias podem ser observadas como "minifábricas" que produzem energia que sustenta a vida sob a forma de ATP. Não surpreendentemente, portanto, elas também são componentes críticos da lesão e morte celular. As mitocôndrias são sensíveis a muitos tipos de estímulos prejudiciais, incluindo hipóxia, toxinas químicas e radiação (Fig. 2.19). As alterações mitocondriais ocorrem na necrose e apoptose. Podem resultar em várias anormalidades bioquímicas:

- A falha da fosforilação oxidativa leva à depleção progressiva do ATP, culminando na necrose da célula, como descrito anteriormente. A fosforilação oxidativa anormal também leva à formação de ROS, que exercem muitos efeitos deletérios, como já foi descrito.
- Danos às mitocôndrias estão frequentemente associados à formação de um canal de alta condutância na membrana

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mitocondrial, chamado poro de transição de permeabilidade mitocondrial. A abertura desse canal leva à perda de potencial de membrana da mitocôndria e a alterações de pH, comprometendo ainda mais a fosforilação oxidativa.

- As mitocôndrias também contêm proteínas como o citocromo c que, quando liberadas no citoplasma, informam à célula que há uma lesão interna e ativam a via de apoptose, como discutido anteriormente.

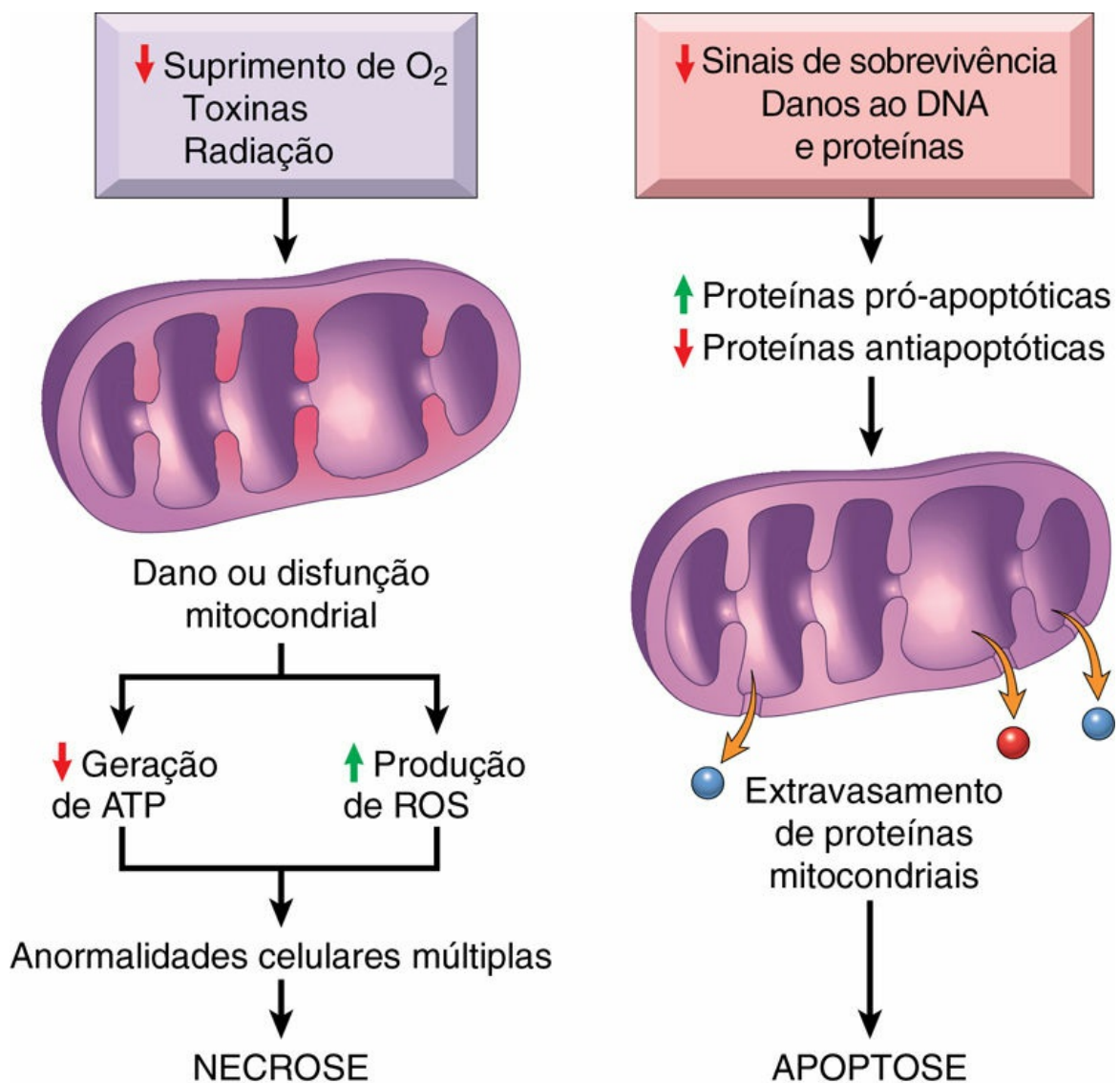



FIGURA 2.19 Papel da mitocôndria na lesão e na morte celular. As mitocôndrias são afetadas por vários estímulos nocivos e suas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

anormalidades levam a necrose ou apoptose. Esta via da apoptose é descrita em mais detalhes posteriormente. *ATP*, trifosfato de adenosina; *ROS*, espécies reativas do oxigênio.

Defeitos na Permeabilidade da Membrana

O aumento da permeabilidade da membrana levando, posteriormente, à lesão evidente da membrana é uma característica da maioria das formas de lesão celular que culmina em necrose. Os locais mais importantes da lesão da membrana durante a lesão celular são a membrana mitocondrial, a membrana plasmática e as membranas dos lisossomas. Conforme observado anteriormente, o aumento da permeabilidade da membrana plasmática e das membranas lisossômicas não é uma característica da apoptose.

- *Dano da membrana mitocondrial*. Conforme discutido anteriormente, o dano às membranas mitocondriais diminuiu a produção de ATP, com muitos efeitos que culminam em necrose.
- *Danos à membrana plasmática.* Os danos à membrana plasmática levam à perda de equilíbrio osmótico e influxo de líquidos e íons, bem como perda de conteúdo celular. As células podem também perder metabólitos que são vitais para a reconstituição do ATP, diminuindo ainda mais os estoques de energia.
- *Danos às membranas lisossômicas* resultam em extravasamento das suas enzimas no citoplasma e ativação das hidrolases ácidas em pH intracelular ácido da célula lesionada (p. ex., célula isquêmica). A ativação dessas enzimas leva à digestão enzimática de componentes celulares, e as células morrem por necrose.

Resumo

Mecanismos da lesão celular

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Diferentes eventos iniciadores causam lesão celular e morte por diversos mecanismos.
- Hipóxia e isquemia levam à depleção de ATP e à falha de muitas funções dependentes da energia, resultando em lesão reversível e, se não corrigida, em necrose.
- Na lesão de isquemia-reperfusão, a restauração do fluxo sanguíneo para um tecido isquêmico exacerba o dano por aumentar a produção de ROS e da inflamação.
- O estresse oxidativo refere-se ao acúmulo de ROS, que pode danificar os lipídios celulares, as proteínas e o DNA, e está associado a numerosas causas iniciadoras.
- A proteína mal dobrada esgota proteínas essenciais e, se as proteínas anormalmente dobradas se acumulam dentro das células, o resultado é a apoptose.
- Danos no DNA (p. ex., por radiação) também podem induzir apoptose se não forem reparados.
- A inflamação está associada à lesão celular por causa das ações prejudiciais dos produtos de leucócitos inflamatórios.

Concluímos agora a discussão da lesão celular e da morte celular. Como vimos, esses processos são a causa principal de muitas doenças comuns. Terminamos este capítulo com breves considerações sobre três outros processos: adaptações celulares ao estresse; acúmulos intracelulares de várias substâncias e deposição extracelular de cálcio (e ambos estão frequentemente associados à lesão celular); e envelhecimento.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Adaptações celulares ao estresse

As adaptações são alterações reversíveis em número, tamanho, fenótipo, atividade metabólica ou funções das células em resposta às alterações no seu ambiente. As *adaptações fisiológicas* geralmente representam respostas celulares ao estímulo normal de hormônios ou mediadores químicos endógenos (p. ex., aumento da mama e do útero induzido por hormônio durante a gravidez), ou as exigências de estresse mecânico (nos ossos e músculos). As *adaptações patológicas* são respostas ao estresse que permitem às células modularem sua estrutura e função e, assim, escapar da lesão, mas à custa da função normal, como metaplasia escamosa do epitélio brônquico em fumantes. As adaptações fisiológicas e patológicas podem assumir várias formas distintas, como descrito adiante.

Hipertrofia

A hipertrofia consiste no aumento no tamanho das células que resulta em aumento no tamanho do órgão. Em contraste, a hiperplasia (discutida a seguir) é o aumento no número de células. Dito de outra forma, na hipertrofia pura não há novas células, apenas células maiores contendo quantidades aumentadas de proteínas estruturais e organelas. A hiperplasia é uma resposta adaptativa de células capazes de replicação, enquanto a hipertrofia ocorre em células com capacidade limitada de se dividir. Hipertrofia e hiperplasia também podem ocorrer em conjunto, e obviamente ambas resultam em um órgão aumentado.

A hipertrofia pode ser fisiológica ou patológica e é causada pelo aumento da demanda funcional ou por fatores de crescimento ou estimulação hormonal.

- O aumento fisiológico maciço do útero durante a gravidez ocorre como consequência de hipertrofia e hiperplasia do músculo liso estimulado pelo estrogênio (Fig. 2.20). Ao

******ebook converter DEMO Watermarks*******

contrário, em resposta ao aumento da carga de trabalho, as células musculares estriadas tanto no músculo esquelético como no coração sofrem apenas hipertrofia, porque as células musculares adultas apresentam capacidade limitada de divisão. Portanto, o corpo dos levantadores de peso resulta unicamente da hipertrofia dos músculos esqueléticos individuais.

- Um exemplo de hipertrofia patológica é o aumento cardíaco que ocorre na hipertensão ou na doença valvar aórtica (Fig. 2.21). As diferenças entre as células normais, adaptadas e irreversivelmente lesionadas são ilustradas pelas respostas do coração a diferentes tipos de estresse. O miocárdio submetido a uma carga de trabalho persistentemente aumentada, como na hipertensão ou por uma valva estreitada (estenótica), adapta-se submetendo-se à hipertrofia para gerar a força contrátil necessária. Se, por outro lado, o miocárdio é submetido a um fluxo sanguíneo reduzido (isquemia) devido a uma artéria coronária ocluída, as células musculares podem sofrer lesão.

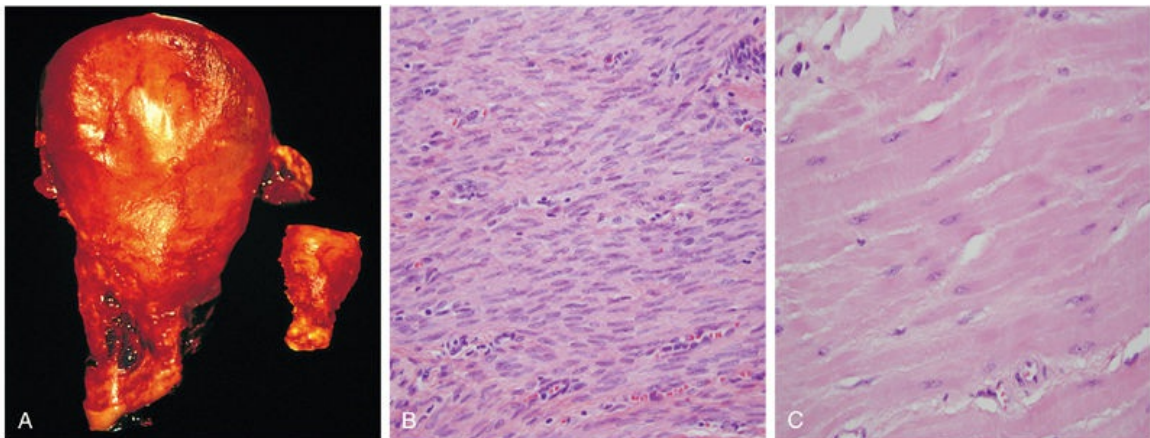



FIGURA 2.20 Hipertrofia fisiológica do útero durante a gravidez. (A) Aparência macroscópica de um útero normal (*à direita*) e um útero grávido (*à esquerda*) que foi removido por sangramento pós-parto. (B) Pequenas células fusiformes de músculo liso, de um útero normal. (C) Células de músculo liso hipertrofiadas, grandes, com um amplo citoplasma, de um útero grávido; Comparar com B. (*B* e *C*, mesma ampliação).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

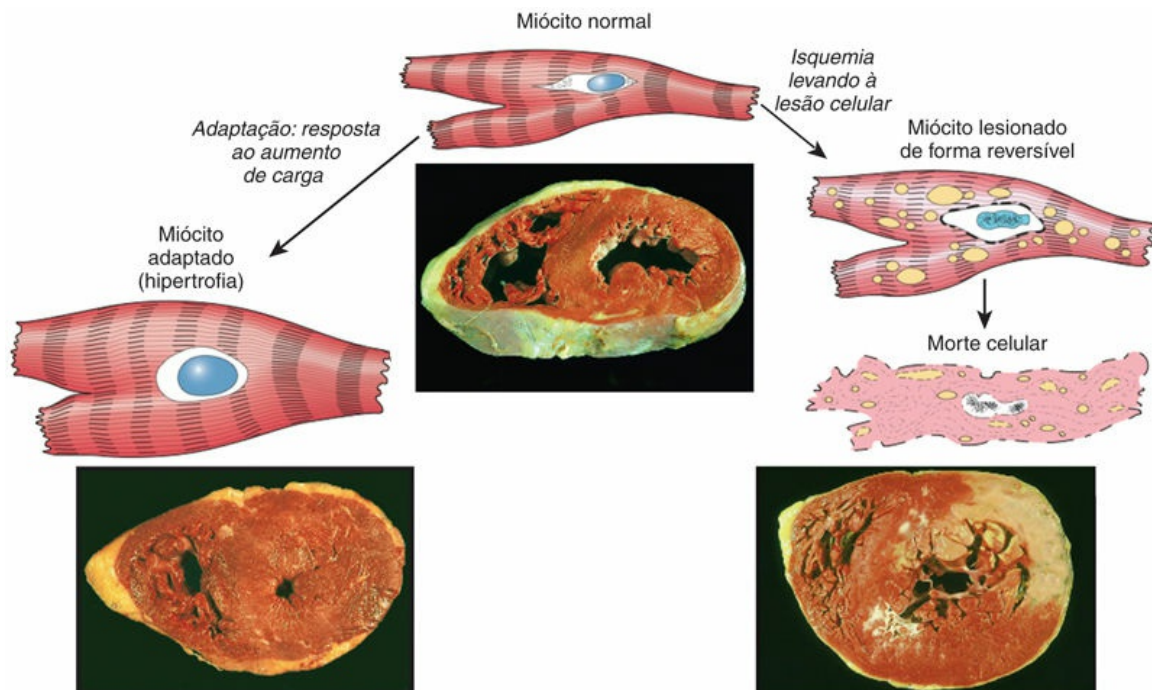



FIGURA 2.21 Relações entre células miocárdicas normais, adaptadas, lesionadas de modo reversível e mortas. A adaptação celular ilustrada aqui é a hipertrofia, o tipo de lesão reversível é a isquemia, e a lesão irreversível é a necrose isquêmica de coagulação. No exemplo da hipertrofia miocárdica (*parte inferior, à esquerda*), a parede do ventrículo esquerdo é mais espessa que 2 cm (o normal é 1 a 1,5 cm). O miocárdio lesionado de modo reversível exibe efeitos funcionais sem qualquer alteração macro ou microscópica ou alterações reversíveis, como tumefação celular e alteração gordurosa (mostrada aqui). No espécime exibindo necrose (*parte inferior, à direita*), a área clara transmural no ventrículo esquerdo posterolateral representa um infarto agudo do miocárdio. Os três cortes transversais do miocárdio foram corados com cloreto de trifeniltetrazólio, um substrato enzimático que cora o miocárdio viável de magenta. A ausência de coloração deve-se à perda enzimática após a morte celular.

Os mecanismos responsáveis pela hipertrofia cardíaca envolvem pelo menos dois tipos de sinais: gatilhos mecânicos, tais como alongamento, e mediadores solúveis que estimulam o crescimento celular, como os fatores de crescimento e os hormônios adrenérgicos. Estes estímulos ligam as vias de transdução de sinal que conduzem à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

indução de vários genes, que por sua vez estimulam a síntese de muitas proteínas celulares, incluindo fatores de crescimento e proteínas estruturais. Como resultado, há a síntese de mais proteínas e miofilamentos por célula, o que aumenta a força gerada em cada contração, permitindo que a célula atenda a demandas de trabalho aumentadas. Também pode haver uma alteração das proteínas contráteis do adulto para as formas fetal ou neonatal. Por exemplo, durante a hipertrofia muscular, a cadeia pesada de α-miosina é substituída pela forma β fetal da cadeia pesada de miosina, o que causa uma contração mais lenta, mas energeticamente mais econômica.

Uma adaptação ao estresse, tal como a hipertrofia, pode progredir para uma lesão celular funcionalmente significativa se o estresse não for aliviado. Qualquer que seja a causa da hipertrofia, atinge-se um limite no qual a dilatação da massa muscular não pode mais compensar o aumento da carga. Quando acontece no coração, ocorrem diversas alterações degenerativas nas fibras miocárdicas, e entre as mais importantes estão a fragmentação e a perda de elementos contráteis miofibrilares. O porquê de a hipertrofia progredir para essas alterações regressivas ainda não foi completamente compreendido. Podem existir limites finitos nas capacidades da vasculatura para as fibras aumentadas, nas mitocôndrias para fornecer ATP ou na maquinaria biossintética para fabricar proteínas contráteis suficientes ou outros elementos do citoesqueleto. O resultado absoluto dessas alterações degenerativas é a dilatação ventricular e, por fim, a insuficiência cardíaca.

Hiperplasia

Hiperplasia se refere ao aumento no número de células em um órgão que resulta da proliferação aumentada de células diferenciadas ou, em alguns casos, de células progenitoras menos diferenciadas. Como discutido anteriormente, a hiperplasia ocorre se o tecido contiver populações de células capazes de divisão; pode ocorrer simultaneamente à hipertrofia e muitas vezes em resposta aos mesmos estímulos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A hiperplasia pode ser fisiológica ou patológica; em ambas as situações, a proliferação celular é estimulada por fatores de crescimento que são produzidos por vários tipos de células.

- Os dois tipos de hiperplasia fisiológica são: (1) hiperplasia hormonal, exemplificada pela proliferação do epitélio glandular da mama feminina na puberdade e durante a gravidez e (2) hiperplasia compensatória, na qual o tecido residual cresce após remoção ou perda de parte de um órgão. Por exemplo, quando parte de um fígado é ressecada, a atividade mitótica nas células restantes inicia-se 12 horas após, restaurando o fígado ao seu tamanho normal. O estímulo para hiperplasia neste contexto consiste nos fatores de crescimento polipeptídicos produzidos por hepatócitos não lesionados, bem como células não parenquimatosas no fígado (Cap. 3). Após a restauração da massa hepática, vários inibidores de crescimento desativam a proliferação celular.
- A maioria das formas de hiperplasia patológica é causada por estimulação excessiva hormonal ou por fatores de crescimento. Por exemplo, após um período menstrual normal há aumento da proliferação epitelial uterina que geralmente é regulada pelos efeitos estimuladores dos hormônios pituitários e do estrogênio ovariano e pelos efeitos inibitórios da progesterona. Uma perturbação deste equilíbrio que conduz a uma estimulação estrogênica aumentada provoca hiperplasia endometrial, que é uma causa comum de sangramento menstrual anormal. A hiperplasia prostática benigna é outro exemplo comum de hiperplasia patológica induzida em resposta à estimulação hormonal por andrógenos. A estimulação a partir de fatores de crescimento também está envolvida na hiperplasia que está associada a certas infecções virais; por exemplo, os papilomavírus causam verrugas cutâneas e mucosas, lesões compostas de massas de epitélio hiperplásico. Aqui os fatores de crescimento podem ser codificados por genes virais ou pelos genes das células

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hospedeiras infectadas.

Um ponto importante a ser destacado é que, em todas essas situações, **o processo hiperplásico permanece controlado; se os sinais que o iniciam são diminuídos ou interrompidos, a hiperplasia desaparece**. Essa responsividade aos mecanismos normais de controle regulatório distingue as hiperplasias patológicas benignas do câncer, nas quais os mecanismos de controle do crescimento se tornam permanentemente desregulados ou ineficazes (Cap. 6). No entanto, em muitos casos, a hiperplasia patológica constitui um solo fértil no qual o câncer pode eventualmente surgir. Por exemplo, pacientes com hiperplasia do endométrio apresentam maior risco de desenvolver câncer de endométrio (Cap. 19).

Atrofia

Atrofia é a diminuição no tamanho das células por perda de substância celular. Quando um número suficiente de células está envolvido, todo o tecido ou órgão diminui em tamanho ou torna-se atrófico (Fig. 2.22). Embora as células atróficas possam apresentar função diminuída, elas não estão mortas.

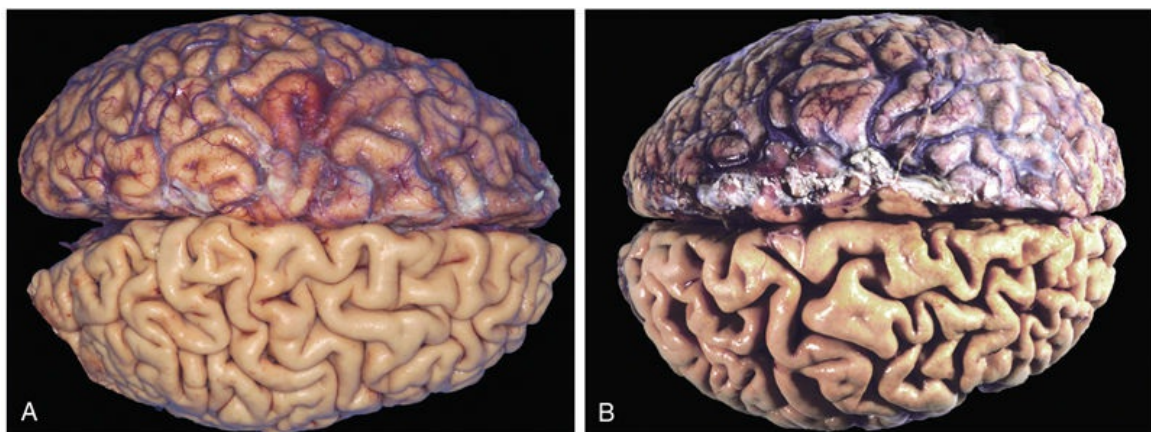



FIGURA 2.22 Atrofia observada no cérebro. (A) Cérebro normal de adulto jovem. (B) Atrofia do cérebro em homem de 82 anos com doença aterosclerótica. A atrofia do cérebro é causada pelo envelhecimento e pela redução do suprimento sanguíneo. Observe

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que a perda de substância do cérebro estreita o giro e alarga os sulcos. As meninges foram retiradas da metade inferior de cada espécime para mostrar a superfície do cérebro.

As causas de atrofia incluem diminuição da carga de trabalho (p. ex., imobilização de um membro para permitir a cicatrização de uma fratura), perda de inervação, redução do fornecimento sanguíneo, nutrição inadequada, perda de estimulação endócrina e envelhecimento (atrofia senil). Embora alguns destes estímulos sejam fisiológicos (p. ex., perda de estimulação hormonal na menopausa) e outros patológicos (p. ex., denervação), as alterações celulares fundamentais são semelhantes. Elas representam uma retração da célula para um tamanho menor, no qual a sobrevivência ainda é possível; um novo equilíbrio é alcançado entre o tamanho das células e a diminuição do fornecimento de sangue, nutrição ou estimulação trófica.

A atrofia celular resulta da combinação da diminuição da síntese proteica e a maior degradação de proteínas.

- A síntese proteica diminui devido à redução da atividade metabólica.
- A degradação das proteínas celulares ocorre principalmente pela via ubiquitina-proteassoma. A deficiência de nutrientes e o desuso podem ativar as ubiquitina-ligases, que conjugam múltiplas cópias do peptídeo pequeno ubiquitina às proteínas celulares e as direcionam para a degradação nos proteassomas. Acredita-se que esta via também seja responsável pela proteólise acelerada observada em várias condições catabólicas, incluindo a caquexia associada ao câncer.
- Em muitas situações, a atrofia também está associada a autofagia, com consequente aumento do número de vacúolos autofágicos. Conforme discutido anteriormente, a autofagia é o processo no qual a célula desnutrida digere suas próprias organelas em uma tentativa de sobrevivência.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Metaplasia

Metaplasia é uma alteração na qual um tipo de célula adulta (epitelial ou mesenquimal) é substituído por outro tipo de célula adulta. Neste tipo de adaptação celular, um tipo de célula sensível a um determinado estresse é substituído por outro tipo de célula com maior capacidade de suportar o ambiente adverso. Acredita-se que a metaplasia surja devido a uma reprogramação de células-tronco para se diferenciar ao longo de uma nova via, em vez de uma alteração fenotípica (transdiferenciação) de células já diferenciadas.

A metaplasia epitelial é exemplificada pela alteração que ocorre no epitélio respiratório de tabagistas habituais, nos quais as células epiteliais cilíndricas ciliadas normais da traqueia e dos brônquios frequentemente são substituídas por células epiteliais escamosas estratificadas (Fig. 2.23). O epitélio escamoso estratificado resistente pode ser capaz de sobreviver aos produtos químicos nocivos na fumaça do cigarro que o epitélio especializado mais frágil não tolera. Embora o epitélio escamoso metaplásico apresente vantagens de sobrevivência, perdem-se importantes mecanismos de proteção, como a secreção de muco e a remoção ciliar da matéria particulada. A metaplasia epitelial é, portanto, uma “faca de dois gumes”. Como a vitamina A é essencial para a diferenciação epitelial normal, sua deficiência também pode induzir metaplasia escamosa no epitélio respiratório.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

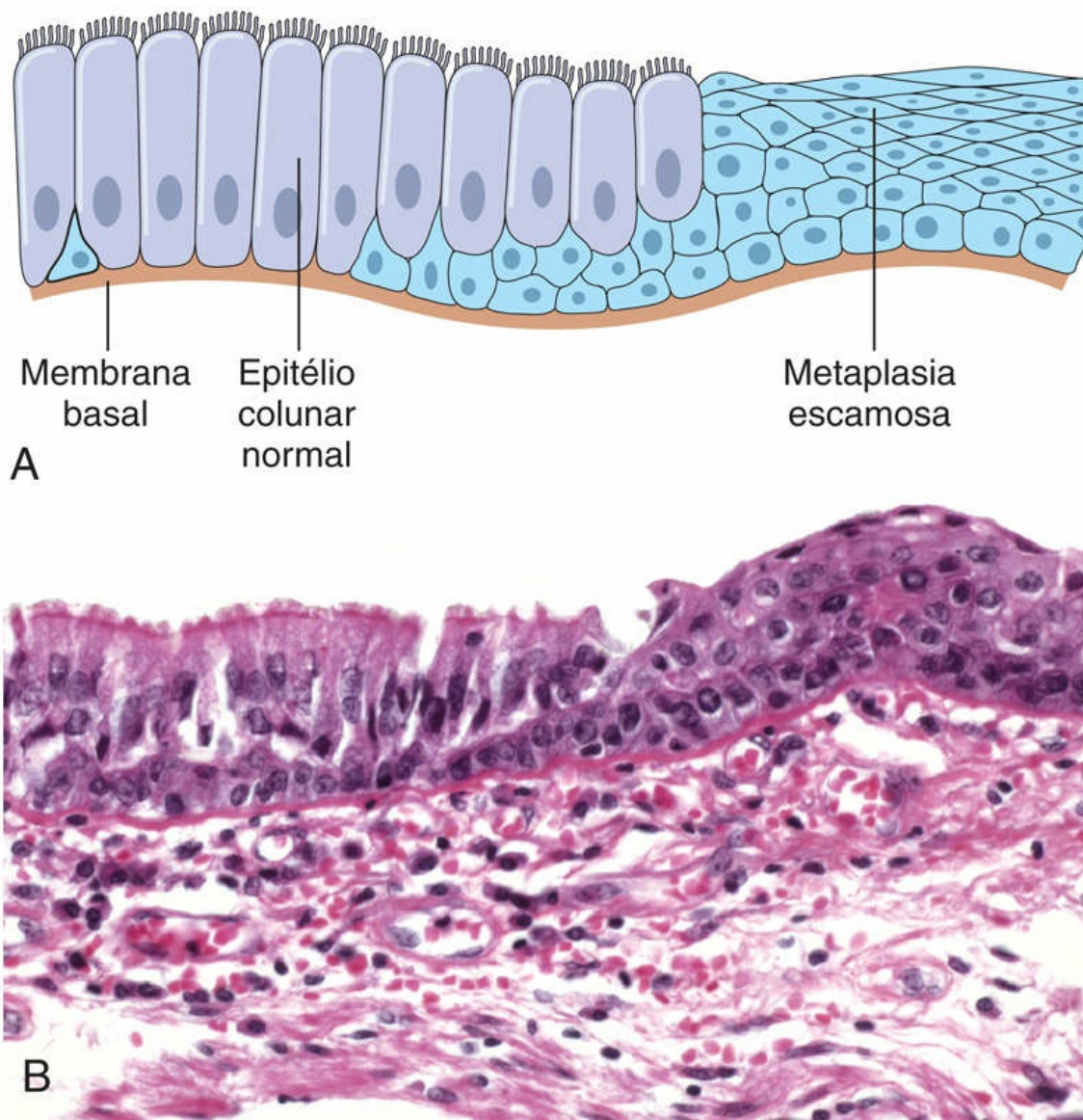



FIGURA 2.23 Metaplasia do epitélio colunar normal (*à esquerda*) para escamoso (*à direita*) em um brônquio, mostrado esquematicamente (A) e histologicamente (B).

A metaplasia nem sempre ocorre no sentido de epitélio colunar para escamoso; no refluxo gástrico crônico, o epitélio escamoso estratificado normal da parte inferior do esôfago pode sofrer transformação metaplásica para epitélio colunar gástrico ou tipo intestinal. A metaplasia também pode ocorrer em células mesenquimais, mas, em tais situações, geralmente constitui reação a alguma alteração patológica e não uma resposta adaptativa ao estresse. Por exemplo, o osso é ocasionalmente formado nos tecidos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

moles, particularmente nos focos de lesão.

As influências que induzem alterações metaplásicas epiteliais, se persistentes, podem predispor à transformação para uma doença maligna. De fato, a metaplasia escamosa do epitélio respiratório costuma coexistir com o câncer de pulmão composto por células escamosas malignas. Acredita-se que o tabagismo, inicialmente, cause metaplasia escamosa, e o câncer surge mais tarde em alguns desses focos alterados.

Resumo

Adaptações celulares ao estresse

- Hipertrofia: aumento do tamanho das células e órgãos, muitas vezes em resposta ao aumento da carga de trabalho; induzida por fatores de crescimento produzidos em resposta ao estresse mecânico ou outros estímulos. Ocorre em tecidos incapazes de divisão celular.
- Hiperplasia: aumento do número de células em resposta a hormônios e outros fatores de crescimento. Ocorre em tecidos cujas células são capazes de se dividir ou que apresentam abundantes células-tronco.
- Atrofia: diminuição do tamanho das células e órgãos, como resultado da diminuição do fornecimento de nutrientes ou desuso; associada à diminuição da síntese celular e aumento da decomposição de organelas celulares e autofagia.
- Metaplasia: alteração do fenótipo de células diferenciadas, muitas vezes em resposta à irritação crônica, que torna as células mais capazes de resistir ao estresse; normalmente induzida por via de diferenciação alterada das células-tronco. Pode resultar em redução das funções ou propensão aumentada para a transformação maligna.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Acúmulos intracelulares

Sob algumas circunstâncias, as células podem acumular quantidades anormais de várias substâncias, que podem ser inofensivas ou causar vários graus de lesão. A substância pode estar localizada no citoplasma, dentro de organelas (tipicamente lisossomas) ou no núcleo, e pode ser sintetizada pelas células afetadas ou pode ser produzida em outra parte.

As principais vias de acúmulo intracelular anormal são a remoção e a degradação inadequada ou produção excessiva de uma substância endógena, ou deposição de um material exógeno anormal (Fig. 2.24). Exemplos selecionados de cada uma delas são descritas a seguir.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

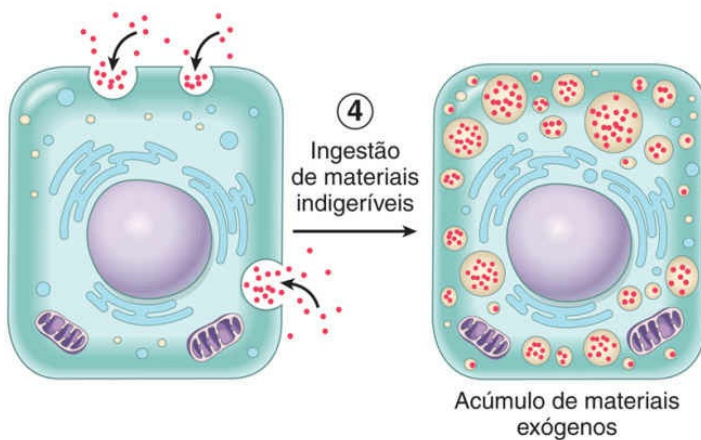
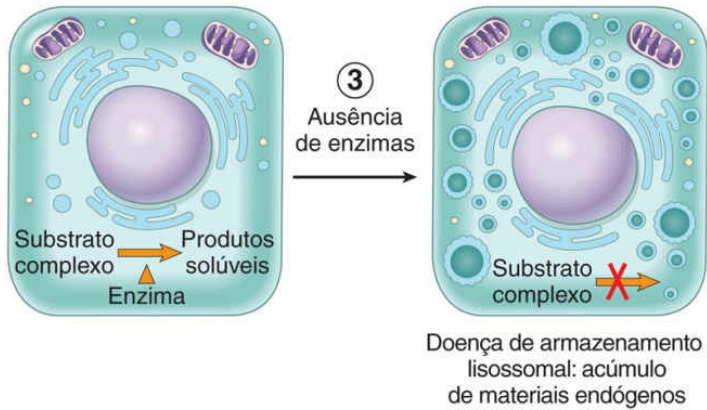
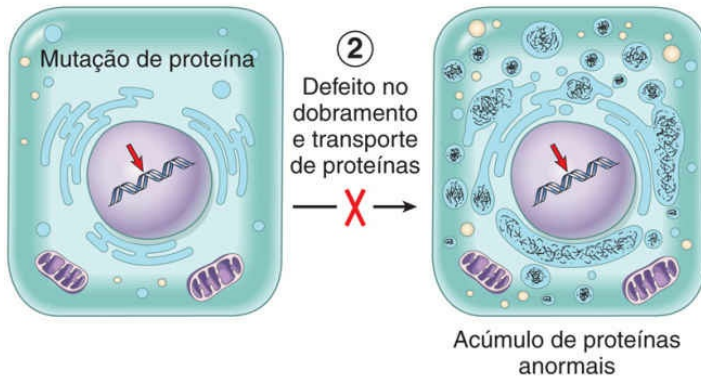
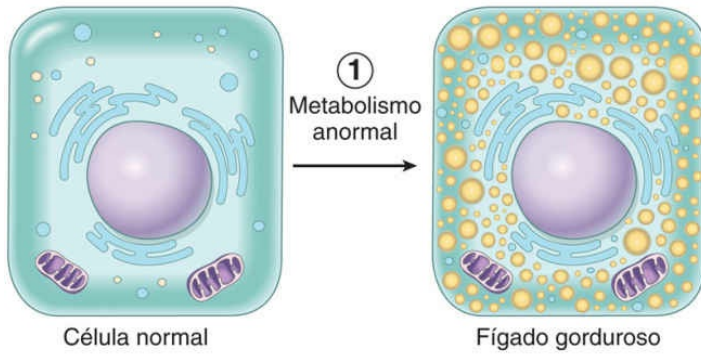



FIGURA 2.24 Mecanismos de acúmulos intracelulares: (*1*) Metabolismo anormal, como na degeneração gordurosa no fígado. (*2*) Mutações que causam alterações no dobramento e transporte da proteína, de modo que as moléculas defeituosas se acumulam intracelularmente. (*3*) Deficiência de enzimas essenciais responsáveis pela degradação de determinados compostos, fazendo com que os substratos se acumulem nos lisossomas, como nas doenças de armazenamento lisossomal. (*4*) Incapacidade para degradar as partículas fagocitadas, como no acúmulo do pigmento carbono.

Alteração Gordurosa. Degeneração gordurosa, também chamada esteatose, refere-se a qualquer acúmulo de triglicerídeos dentro das células parenquimatosas. É mais comumente observada no fígado, pois este é o principal órgão envolvido no metabolismo da gordura, mas também pode ocorrer no coração, no músculo esquelético, no rim e em outros órgãos. A esteatose pode ser causada por toxinas, desnutrição proteica, diabetes melito, obesidade ou anóxia. O uso abusivo de álcool e o diabetes associado à obesidade são as causas mais comuns de alteração gordurosa no fígado (fígado gorduroso) nos países industrializados. Este processo é discutido com mais detalhes no Capítulo 16.

Colesterol e Ésteres de Colesterol. O metabolismo do colesterol celular é rigorosamente regulado para assegurar a geração normal das membranas celulares (nas quais o colesterol é um componente essencial) sem acúmulo intracelular significativo. No entanto, as células fagocíticas podem ficar sobrecarregadas com lipídios (triglicerídeos, colesterol e ésteres de colesterol) em vários processos patológicos diferentes, caracterizados sobretudo pelo aumento da ingestão ou diminuição do catabolismo dos lipídios. Destes, a aterosclerose é o mais importante. O papel da deposição de lipídios e colesterol na patogenia da aterosclerose é discutido no Capítulo 10.

Proteínas. Os acúmulos de proteína morfologicamente visíveis são muito menos comuns que os acúmulos lipídicos; podem ocorrer quando excessos são apresentados às células ou se as células sintetizam quantidades excessivas. Nos rins, por exemplo, quantidades mínimas de albumina filtradas pelo glomérulo são normalmente reabsorvidas por pinocitose nos túbulos contorcidos proximais. Entretanto, em distúrbios com extravasamento proteico

******ebook converter DEMO Watermarks*******

maciço através do filtro glomerular (p. ex., na síndrome nefrótica), ocorre reabsorção muito maior de proteína e as vesículas que contêm essa proteína se acumulam, resultando na aparência histológica de gotículas citoplasmáticas hialinas róseas. O processo é reversível; se a proteinúria diminuir, as gotículas de proteína são metabolizadas e desaparecem. Outro exemplo é o acentuado acúmulo de imunoglobulinas recentemente sintetizadas, que pode ocorrer no REG de alguns plasmócitos, formando os corpúsculos de Russell, redondos e eosinofílicos. Outros exemplos de acúmulo de proteína são discutidos ao longo desta obra (p. ex., "hialino alcoólico",* no fígado [Cap. 16]; emaranhados neurofibrilares em neurônios [Cap. 23]).

Glicogênio. Depósitos intracelulares excessivos de glicogênio estão associados a anormalidades no metabolismo da glicose ou do glicogênio. No diabetes melito mal controlado, um exemplo clássico, o glicogênio se acumula no epitélio dos túbulos renais, nos miócitos cardíacos e nas células β das ilhotas de Langerhans. O glicogênio também se acumula dentro das células em um grupo de distúrbios genéticos intimamente relacionados, coletivamente conhecidos como doenças de armazenamento de glicogênio ou glicogenoses (Cap. 7).

Pigmentos. Os pigmentos são substâncias coloridas exógenas, sejam originadas fora do corpo, como o carbono, ou endógenas, sintetizadas dentro do próprio corpo, como a lipofuscina, melanina e certos derivados da hemoglobina.

O pigmento exógeno mais comum é o *carbono*, um poluente do ar ubíquo na vida urbana. Quando inalado, é fagocitado pelos macrófagos alveolares e transportado através de canais linfáticos para os linfonodos regionais na região traqueobrônquica. Os agregados desse pigmento escurecem os linfonodos e o parênquima pulmonar (*antracose*) (Cap. 13).

- A *lipofuscina*, ou "pigmento do desgaste", é um material intracelular granular, insolúvel, castanho-amarelado, que se acumula em vários tecidos (particularmente no coração, fígado e cérebro) como consequência do envelhecimento ou da atrofia. A lipofuscina é constituída por complexos de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

lipídios e proteínas que são produzidas pela peroxidação catalisada por radicais livres dos lipídios poli-insaturados das membranas subcelulares. Não é nociva à célula, mas é importante como marcador de lesão prévia por radical livre. O pigmento marrom (Fig. 2.25), quando presente em grande quantidade, confere ao tecido uma aparência que é chamada atrofia parda.

- A *melanina* é um pigmento endógeno, preto-acastanhado, produzido pelos melanócitos localizados na epiderme e atua como protetor contra a radiação ultravioleta prejudicial. Embora os melanócitos sejam a única fonte de melanina, os ceratinócitos basais adjacentes da pele podem acumular o pigmento (p. ex., nas sardas), assim como os macrófagos da derme.
- A *hemossiderina* é um pigmento granular derivado da hemoglobina, amarelo a castanho-dourado, que se acumula em tecidos em que há excesso de ferro, local ou sistêmico. Normalmente, o ferro é armazenado no interior das células associado à proteína apoferritina, formando as micelas de ferritina. O pigmento hemossiderina representa agregados grandes dessas micelas de ferritina, facilmente visualizados na microscopia óptica e eletrônica; o ferro pode ser identificado, sem dúvida, pela reação histoquímica com azul da Prússia (Fig. 2.26). Embora o acúmulo de hemossiderina geralmente seja patológico, pequenas quantidades desse pigmento são normais nos fagócitos mononucleares da medula óssea, do baço e do fígado, em que hemácias velhas normalmente são degradadas. A deposição excessiva de hemossiderina, conhecida como hemossiderose, e acúmulos mais extensos de ferro observados na hemocromatose hereditária são discutidos no Capítulo 16.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

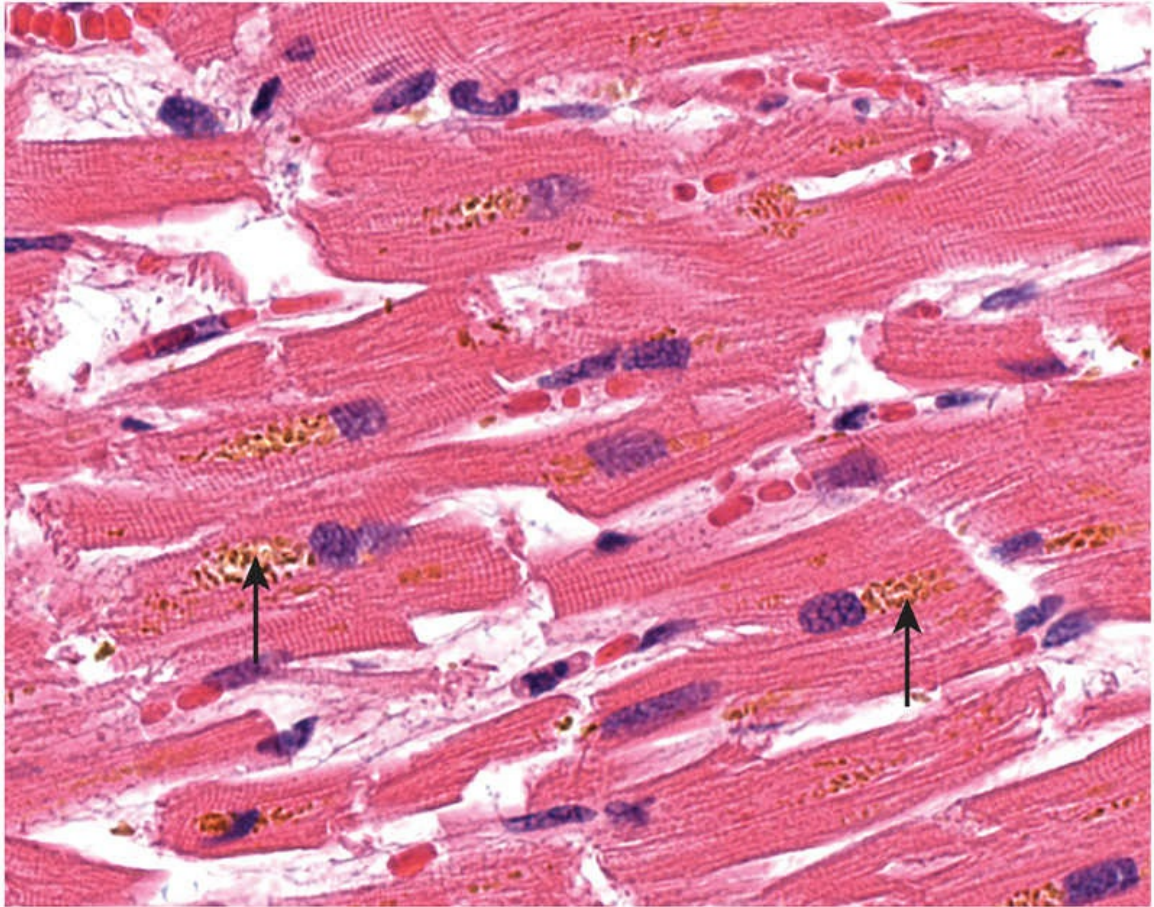



FIGURA 2.25 Grânulos de lipofuscina nos miócitos cardíacos (depósitos indicados pelas *setas*).

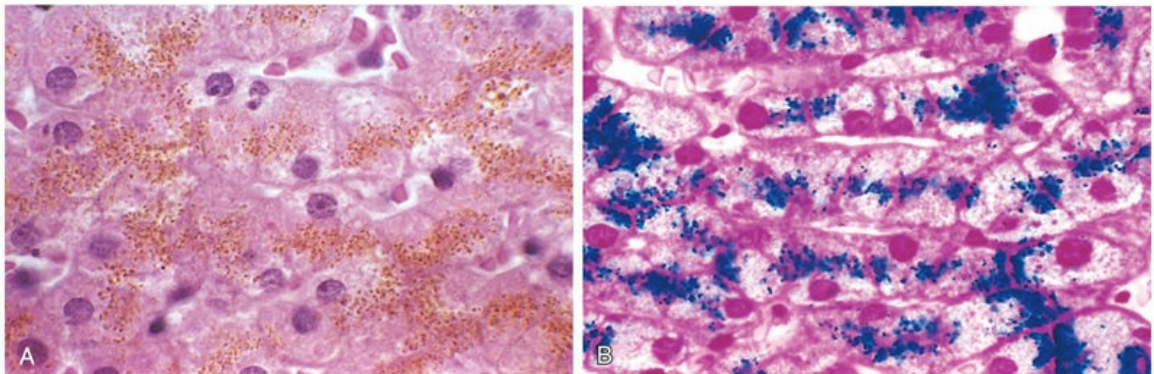



FIGURA 2.26 Grânulos de hemossiderina nas células hepáticas. (A) Corte corado com hematoxilina-eosina mostrando pigmento finamente granular castanho-dourado. (B) Depósitos de ferro evidenciados por um processo de coloração especial chamado reação do azul da Prússia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Calcificação patológica

A calcificação patológica é um processo comum em uma ampla gama de doenças e constitui uma deposição anormal de sais de cálcio, juntamente com pequenas quantidades de ferro, magnésio e outros minerais. Ela pode ocorrer em duas vias.

- *Calcificação distrófica.* Nesta forma, o metabolismo do cálcio está normal, mas ele se *deposita em tecidos lesionados ou mortos*, como em qualquer tipo de área de necrose. É virtualmente ubíqua nas lesões arteriais da aterosclerose avançada (Cap. 10). Embora a calcificação distrófica seja um achado incidental insignificante de lesão celular antiga, ela pode ser a causa da disfunção de um órgão. Por exemplo, a calcificação pode se desenvolver nas valvas envelhecidas ou lesionadas, resultando em valvas com movimentação gravemente comprometidas. A calcificação distrófica das valvas aórticas é causa importante da estenose aórtica em pessoas idosas (Cap. 11).

A calcificação distrófica é iniciada pela deposição extracelular de fosfato de cálcio cristalino em vesículas ligadas à membrana, que podem ser derivadas de células lesionadas, ou da deposição intracelular de cálcio nas mitocôndrias de células mortas ou em processo de morte. Acredita-se que o cálcio extracelular se concentre em vesículas devido à sua afinidade pelos fosfolipídios de membrana, enquanto os fosfatos acumulam-se como resultado da ação de fosfatases ligadas à membrana. Os cristais são então propagados, formando depósitos maiores.

- *Calcificação metastática.* Esta forma está associada à hipercalcemia e pode ocorrer em tecidos normais. As principais causas de hipercalcemia são (1) *aumento da secreção de paratormônio*, devido a tumores primários das paratireoides ou pela produção de proteína relacionada com o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

paratormônio por outros tumores malignos; (2) *destruição do osso* devido aos efeitos da renovação acelerada (p. ex., doença de Paget), imobilização ou tumores (aumento do catabolismo ósseo associado ao mieloma múltiplo, leucemia ou metástases esqueléticas difusas); (3) *distúrbios relacionados com a vitamina D,* incluindo intoxicação por vitamina D e sarcoidose (nos quais os macrófagos ativam um precursor da vitamina D); e (4) insuficiência renal, na qual a retenção de fosfato desencadeia o hiperparatireoidismo secundário.

Morfologia

Independentemente do local, os sais de cálcio são observados macroscopicamente como grânulos ou agregados finos brancos, frequentemente palpáveis como depósitos arenosos. A calcificação distrófica é comum em áreas de necrose caseosa na tuberculose. Algumas vezes, um linfonodo tuberculoso é praticamente convertido a um cálculo radiopaco. Histopatologicamente, a calcificação aparece como depósitos basofílicos intra ou extracelulares. Com o tempo, pode ser formado osso heterotópico no foco da calcificação.

A calcificação metastática pode ocorrer em todo o corpo, mas afeta principalmente os tecidos intersticiais da mucosa gástrica, rins, pulmões e da vasculatura. Morfologicamente, os depósitos de cálcio lembram aqueles descritos na calcificação distrófica. Embora, geralmente, não causem disfunção clínica, calcificações maciças nos pulmões são evidentes nas radiografias e podem gerar deficiência respiratória. Depósitos maciços renais (nefrocalcinose) podem causar lesão renal.

Resumo

Depósitos intracelulares anormais e calcificações

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Depósitos anormais de materiais nas células e tecidos são o resultado de ingestão excessiva, defeitos de transporte ou de catabolismo.
  - Depósitos de lipídios
    - Alteração gordurosa: acúmulo de triglicerídeos livres nas células, resultante da ingestão excessiva ou do transporte defeituoso (com frequência devido aos defeitos na síntese e transporte de proteínas); manifestação de lesão celular reversível.
    - Depósito de colesterol: resultante de ingestão excessiva ou defeito de catabolismo; na aterosclerose, depósitos nos macrófagos e células musculares lisas da parede dos vasos.
  - Deposição de proteínas: proteínas reabsorvidas nos túbulos renais; imunoglobulinas nos plasmócitos.
  - Deposição de glicogênio: em macrófagos de pacientes com defeitos em enzimas lisossômicas que degradam glicogênio (doenças de armazenamento do glicogênio).
  - Deposição de pigmentos: pigmentos indigeríveis, como carbono, lipofuscina (produto de degradação da peroxidação lipídica) ou ferro (geralmente devido à sobrecarga, como na hemossiderose).
- Calcificações patológicas
  - Calcificação distrófica: deposição de cálcio em áreas de lesão celular e necrose.
  - Calcificação metastática: deposição de cálcio em tecidos normais, causada por hipercalcemia (geralmente como consequência de excesso de paratormônio).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Envelhecimento celular

Os indivíduos envelhecem porque suas células envelhecem. Embora a atenção pública para o processo de envelhecimento esteja focada tradicionalmente nas suas manifestações estéticas, o envelhecimento tem consequências importantes para a saúde porque a idade constitui um dos fatores de risco independente mais fortes para muitas doenças crônicas, como o câncer, a doença de Alzheimer e a cardiopatia isquêmica. Provavelmente, uma das mais incríveis descobertas sobre o envelhecimento celular é que o envelhecimento não é simplesmente uma consequência de as células "ficarem sem energia", mas pelo fato de que é regulado por um número limitado de genes e vias de sinalização conservadas evolutivamente das leveduras aos mamíferos.

O envelhecimento celular é o resultado do declínio progressivo do tempo de vida e da capacidade funcional das células. Várias anormalidades são responsáveis pelo envelhecimento celular (Fig. 2.27):

- *Acúmulo de mutações no DNA*. Uma série de lesões metabólicas com o tempo resultam em lesão do DNA nuclear e mitocondrial. ROS induzidas por toxinas e exposição à radiação contribuem para danos ao DNA associados ao envelhecimento. Embora a maioria das lesões de DNA seja restabelecida por enzimas de reparo, algumas persistem e se acumulam quando as células envelhecem, especialmente se os mecanismos de reparo se tornarem ineficientes com o tempo. O acúmulo de mutações no DNA mitocondrial e nuclear, por fim, compromete as atividades funcionais e de sobrevivência das células.
- *Diminuição da replicação celular*. Todas as células normais (exceto as células-tronco) apresentam capacidade limitada de replicação e, após um número fixo de divisões, estacionam em um estado de repouso de não divisão, conhecido como senescência replicativa. O envelhecimento está associado à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

progressiva senescência replicativa das células. As células das crianças apresentam a capacidade de sofrer mais ciclos de replicação do que as células de pessoas mais velhas. Ao contrário, as células de pacientes com a síndrome de Werner, uma doença rara, caracterizada por envelhecimento precoce, quando *in vitro*, apresentam notável redução do tempo de vida.

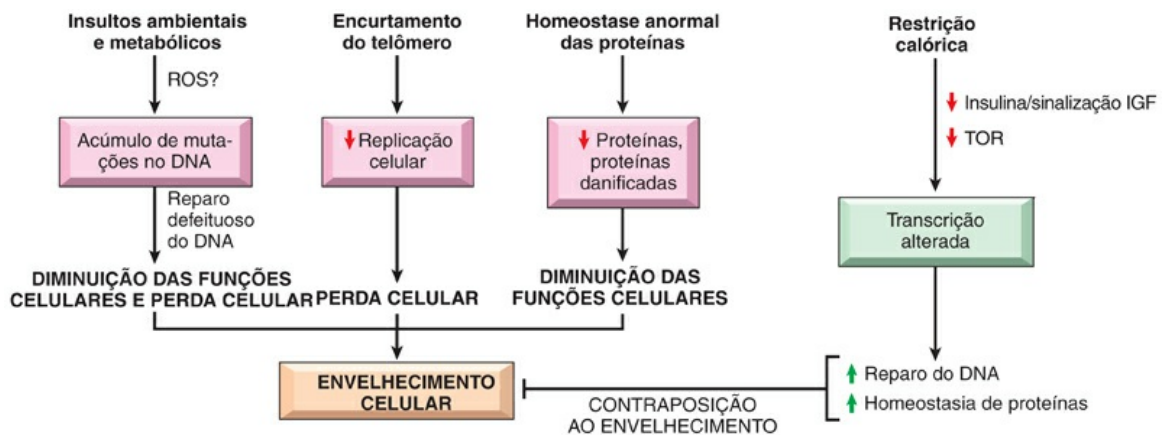



FIGURA 2.27 Mecanismos que causam e neutralizam o envelhecimento celular. Lesão do DNA, senescência replicativa e redução das proteínas ou proteínas mal dobradas estão entre os mecanismos mais bem descritos de envelhecimento celular. Algumas influências ambientais, como a restrição calórica, se contrapõem ao envelhecimento, ativando várias vias de sinalização e fatores de transcrição. *IGF*, fator de crescimento do tipo insulina; *ROS*, espécies reativas de oxigênio; *TOR*, alvo da rapamicina.

Nas células humanas, o mecanismo da senescência replicativa envolve o encurtamento progressivo dos telômeros, que resulta na parada do ciclo celular. Os *telômeros* são sequências repetidas curtas do DNA presentes nas extremidades lineares dos cromossomas e são importantes para garantir a replicação completa das extremidades dos cromossomas, protegendo-as da fusão e degradação. O DNA telomérico também se liga a proteínas que o protegem, impedindo a ativação de uma resposta de lesão ao DNA. Quando as células somáticas se replicam, uma pequena parte do telômero não é duplicada, tornando os telômeros progressivamente mais curtos. À

******ebook converter DEMO Watermarks*******

medida que encurtam, as extremidades dos cromossomas não podem ser protegidas e são percebidas como células com um DNA rompido, o que sinaliza a parada do ciclo celular. O comprimento do telômero é mantido pela adição de nucleotídeos mediada por uma enzima chamada *telomerase*. A telomerase é um complexo de RNA-proteína especializado que usa seu próprio RNA como um molde para adicionar nucleotídeos às extremidades dos cromossomas. A telomerase é expressa em células germinativas e está presente em níveis baixos em células-tronco, mas ausente na maioria das células somáticas (Fig. 2.28). Portanto, à medida que as células somáticas maduras envelhecem, seus telômeros se tornam mais curtos e saem do ciclo celular, resultando em incapacidade de gerar novas células para substituir as danificadas. Por outro lado, em células cancerosas imortalizadas, a telomerase normalmente é reativada e o comprimento dos telômeros fica estabilizado, permitindo que as células proliferem indefinidamente. Isso é discutido mais detalhadamente no Capítulo 6. O encurtamento de telômero também pode diminuir a capacidade regenerativa das células-tronco, contribuindo ainda mais para o envelhecimento celular. Entretanto, apesar dessas observações, a relação da atividade da telomerase e do comprimento do telômero com o envelhecimento ainda não foi totalmente estabelecida. Anormalidades na manutenção dos telômeros têm sido envolvidas em muitas doenças, como anemia aplásica e outras citopenias (acredita-se que seja causada por falha de células-tronco hematopoéticas), canície prematura do cabelo/pelos, pigmento da pele e anomalias ungueais, fibrose pulmonar e hepática e outras. Esses distúrbios às vezes são considerados protótipos de "telomeropatias".

- *Homeostasia defeituosa das proteínas.* Com o passar do tempo, as células são incapazes de manter a homeostasia normal das proteínas, devido ao aumento do volume de renovação e diminuição da síntese causada pela redução da tradução das proteínas e da atividade defeituosa das chaperonas (que promovem o dobramento normal das proteínas) e dos proteassomas (que destroem as proteínas mal dobradas). A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

diminuição resultante nas proteínas intracelulares pode apresentar muitos efeitos deletérios para a sobrevivência, replicação e funções das células. O concomitante acúmulo de proteínas mal dobradas exacerba a perda de proteínas funcionais e pode desencadear a apoptose.

- Tem havido grande interesse na definição de vias de sinalização bioquímica que contrariam o processo de envelhecimento, não só pelo seu potencial terapêutico óbvio (a busca pelo “elixir da juventude”), mas também porque elucidar essas vias pode nos explicar sobre os mecanismos que causam envelhecimento. A restrição calórica foi descrita como uma forma de retardar o envelhecimento e prolongar a vida em todas as espécies testadas, de moscas a ratos. Acredita-se atualmente que a restrição calórica altere as vias de sinalização que influenciam o envelhecimento (Fig. 2.27). Entre as alterações bioquímicas associadas à restrição calórica que foram descritas como desempenhando um papel na neutralização do processo de envelhecimento, está a ativação reduzida da sinalização do receptor do fator de crescimento do tipo insulina (IGF-1), que envolve uma rede a jusante de cinases e fatores de transcrição. A redução da sinalização de IGF-1 leva a taxas mais baixas de crescimento e metabolismo celular e possivelmente reduz os erros na replicação do DNA, promove melhor reparo do DNA e aprimora a homeostasia de proteínas. A restrição calórica também melhora a imunidade. Todos estes inibem o envelhecimento.
- *Inflamação persistente.* À medida que os indivíduos envelhecem, o acúmulo de células danificadas, lipídios e outras substâncias endógenas pode ativar a via dos inflamassomas (Cap. 5), o que causa uma inflamação persistente de baixo nível. A inflamação, por sua vez, induz doenças crônicas, como aterosclerose e diabetes tipo 2. As citocinas produzidas durante as reações inflamatórias podem induzir alterações celulares que exacerbam o envelhecimento e distúrbios metabólicos crônicos podendo acelerar o processo de

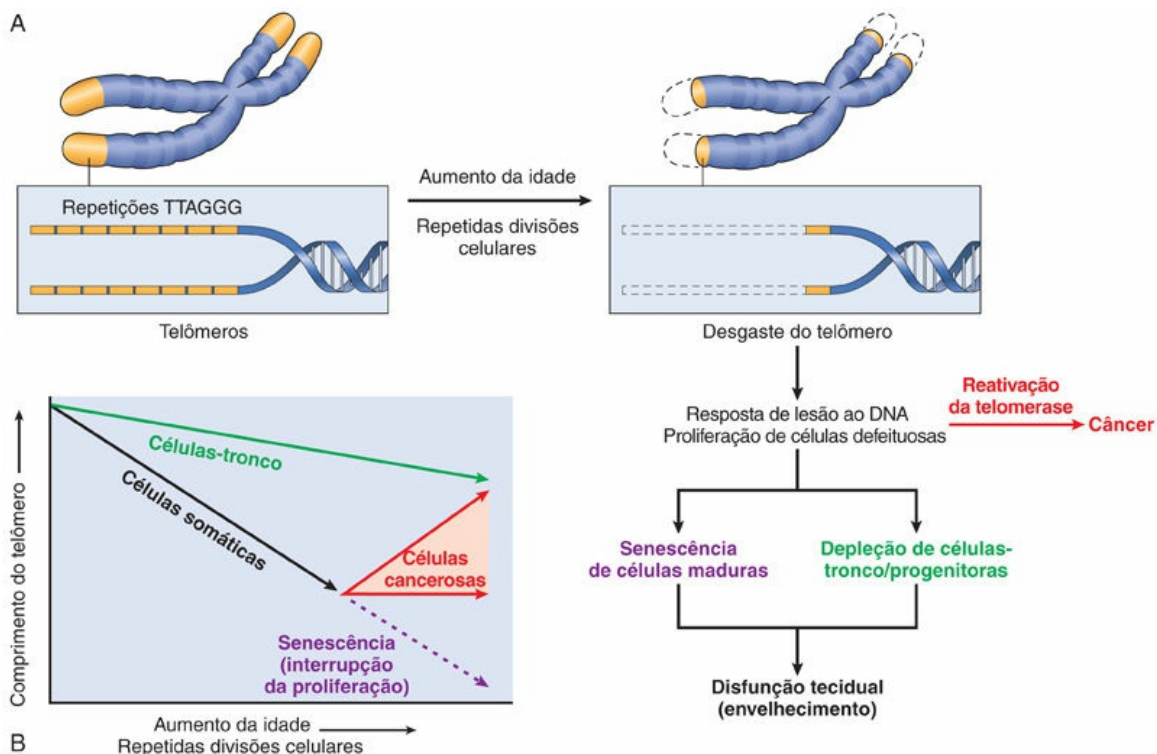
******ebook converter DEMO Watermarks*******

envelhecimento.

FIGURA 2.28 O papel dos telômeros e da telomerase na senescência replicativa das células. (A) Mecanismos e consequências do desgaste dos telômeros. A divisão celular repetida associada ao envelhecimento leva ao encurtamento progressivo dos telômeros, o que desencadeia a senescência e a perda de reservatórios de células-tronco. (B) O desgaste do telômero é característico das células somáticas. As células-tronco mantêm seus telômeros e são, portanto, capazes de mais ciclos de replicação. Células cancerosas ativam frequentemente a telomerase e são assim capazes de manter os telômeros.

Observações clínicas e estudos epidemiológicos mostraram que a atividade física e, como mencionado anteriormente, a restrição calórica retardam o processo de envelhecimento, enquanto os episódios estressantes, talvez agindo por meio do aumento da produção de glicocorticoides, aceleram o envelhecimento. Infelizmente, os mecanismos precisos subjacentes a esses efeitos ainda precisam ser definidos, e todos nós ainda permanecemos vulneráveis aos estragos da idade.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Envelhecimento celular

- Resulta de uma combinação de múltiplas alterações celulares progressivas que incluem:
- Acúmulo de danos e mutações no DNA.
- Senescência replicativa: capacidade reduzida das células para se dividirem de modo secundário encurtamento progressivo das extremidades cromossômicas (telômeros).
- Homeostase defeituosa de proteínas: perda de proteínas normais e acúmulo de proteínas dobradas anormalmente.
- O envelhecimento é exacerbado por doenças crônicas, especialmente aquelas associadas à inflamação prolongada, e por estresse, e é retardada pela restrição calórica e pelo exercício.

Deveria ser evidente que as várias formas de alterações e adaptações celulares descritas neste capítulo abrangem um amplo espectro, desde formas reversíveis e irreversíveis de lesão celular aguda até adaptações no tamanho, crescimento e função das células, até consequências inevitáveis do envelhecimento. São realizadas muitas referências a estas muitas alterações diferentes ao longo desta obra, visto que todos os casos de lesão orgânica, bem como todos os de doença clínica, surgem a partir de distúrbios na estrutura e função celular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med*. 2009;361:2353. [Excelente revisão da biologia básica dos telômeros e de como suas anormalidades podem contribuir para câncer, envelhecimento e outras doenças.]

Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambl F, et al. The BCL-2 family reunion. *Mol Cell*. 2010;37:299. [Uma revisão da bioquímica e da biologia da família BCL-2 de proteínas reguladoras da apoptose.]

Choi AMK, Ryter S, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med*. 2013;368:7. [Excelente discussão sobre os mecanismos e o significado da autofagia.]

Conrad M, Angeli JPF, Vandenabeele P, et al. Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:348. [Uma revisão das vias de morte celular recém-descobertas e possíveis intervenções terapêuticas.]

Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, et al. Calcium in cell injury and death. *Ann Rev Pathol*. 2006;1:405. [Uma revisão dos links entre cálcio e lesões celulares.]

Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol*. 2003;65:45. [Excelente discussão sobre os mecanismos da hipertrofia muscular usando o coração como paradigma.]

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al. Cell death. *N Engl J Med*. 2009;361:1570. [Excelente revisão das principais vias de morte celular (necrose, apoptose e morte associada à autofagia) e suas implicações clínicas e segmentação terapêutica.]

Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature*. 2010;464:504. [Excelente revisão dos genes que influenciam o envelhecimento, com base em síndromes genéticas humanas e estudos com organismos modelo mutantes.]

Lambeth JD, Neish AS. Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited. *Ann Rev Pathol Mech Dis*. 2014;9:47. [Uma discussão sobre espécies reativas de oxigênio e suas funções na fisiologia e lesão celular.]

Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194. [Uma revisão histórica que sugere nove características do envelhecimento e as orientações para futuras pesquisas.]

Marquez FC, Volovik Y, Cohen E. The roles of cellular and organismal aging in the development of late-onset maladies. *Ann Rev Pathol Mech Dis*. 2015;10:1. [Uma revisão sobre as muitas maneiras pelas quais o envelhecimento celular contribui para o desenvolvimento de doenças crônicas.]

McKinnell IW, Rudnicki MA. Molecular mechanisms of muscle atrophy. *Cell*. 2004;119:907. [Discussão sobre os mecanismos da atrofia celular.]

Nathan C, Cunningham-Bussel A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:349. [Excelente revisão da produção, catabolismo, alvos e ações de espécies reativas de oxigênio e suas funções na inflamação.]

Newgard CB, Sharpless NE. Coming of age: molecular drivers of aging and therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2013;3:946. [Resumo das principais vias moleculares no envelhecimento.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Ann Rev Pathol Mech Dis*. 2015;10:173. [Revisão atualizada da resposta da proteína desdobrada e da importância patogênica da lesão celular causada por proteínas dobradas incorretamente.]

Tosh D, Slack JM. How cells change their phenotype. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3:187. [Revisão da metaplasia e dos papéis das células-tronco e reprogramação genética.]

Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, et al. Regulated necrosis: expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15:135. [Revisão atual de várias formas de caminhos programados não apoptóticos de morte celular.]

* *Nota da Revisão Técnica*: Esses corpúsculos também podem ser denominados corpúsculos-hialinos-alcoólicos ou corpúsculos de Mallory-Denk.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 3

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Inflamação e Reparo

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Visão geral da inflamação: definições e características gerais

A inflamação é uma resposta dos tecidos vascularizados às infecções e aos danos teciduais que recruta células e moléculas do sistema de defesa do hospedeiro da circulação para os locais onde são necessários, a fim de eliminar os agentes agressores. Embora, na linguagem médica comum e para os leigos, a inflamação sugira uma reação prejudicial, ela é, na verdade, uma resposta protetora essencial para a sobrevivência. A sua função é livrar o hospedeiro tanto da causa inicial da lesão celular (p. ex., microrganismos, toxinas) como das consequências dessa lesão (p. ex., células e tecidos necrosados). Os mediadores dessa defesa incluem os leucócitos fagocíticos, anticorpos e proteínas do complemento (Fig. 3.1). A maioria deles, em geral, circula no sangue, de onde são sequestrados para que não haja danos aos tecidos normais, mas podem ser rapidamente recrutados para qualquer local do corpo. Algumas células envolvidas na resposta inflamatória também residem nos tecidos como sentinelas procurando constantemente as ameaças. O processo inflamatório libera leucócitos e proteínas que são direcionados contra os agentes estranhos, como microrganismos e tecidos lesados ou necróticos, e ativam as células e moléculas recrutadas que, em seguida, exercem suas funções com a finalidade de eliminar as substâncias prejudiciais ou indesejadas. Sem a inflamação, infecções não seriam reconhecidas, feridas nunca cicatrizariam e tecidos lesados permaneceriam constantemente purulentos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

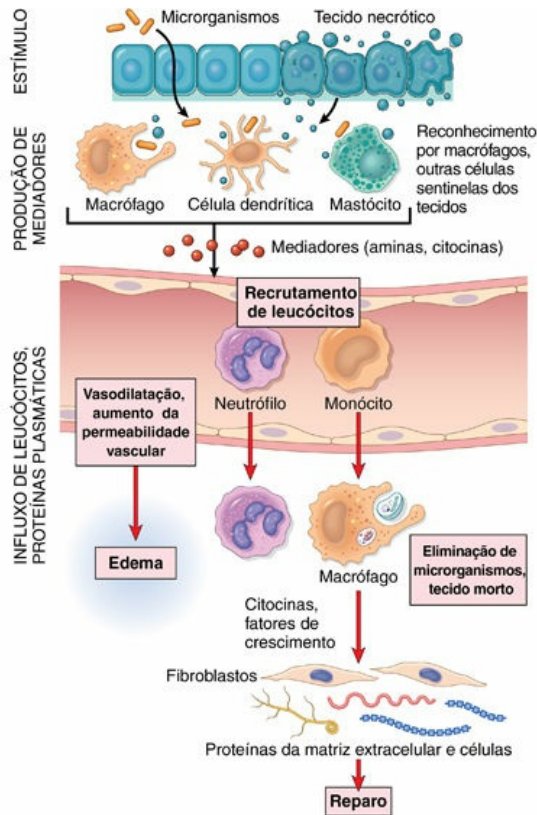



FIGURA 3.1 Sequência de eventos em uma reação inflamatória. Os macrófagos e outras células dos tecidos reconhecem os microrganismos e as células danificadas e liberam mediadores, que desencadeiam as reações vasculares e celulares da inflamação. O recrutamento de proteínas plasmáticas a partir do sangue não é mostrado.

A reação inflamatória típica desenvolve-se por meio de uma série de etapas sequenciais:

- O agente agressor, localizado nos tecidos extravasculares, é reconhecido pelas células e moléculas do hospedeiro.
- Leucócitos e proteínas plasmáticas são recrutados da circulação para o local onde o agente agressor está localizado.
- Leucócitos e proteínas são ativados e trabalham em conjunto para destruir e eliminar o agente lesivo.
- A reação é controlada e encerrada.
- O tecido danificado é reparado.

Existem dois tipos de inflamação: aguda e crônica (Tabela 3.1). A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

resposta inicial rápida às infecções e aos danos teciduais é denominada *inflamação aguda*. Em geral, se desenvolve dentro de minutos ou horas e é de curta duração, entre algumas horas ou alguns dias. As suas características principais são a exsudação de líquido e proteínas plasmáticas (edema) e emigração de leucócitos, predominantemente neutrófilos (também chamados leucócitos polimorfonucleares). Quando a inflamação aguda atinge o objetivo de eliminar os agentes agressores, a reação diminui e a lesão residual é reparada. No entanto, se a resposta inicial não conseguir eliminar o estímulo desencadeador, a reação progride para um tipo de inflamação mais prolongada denominada *inflamação crônica*. Como discutido mais adiante no capítulo, a inflamação crônica pode seguir a inflamação aguda ou surgir *de novo*. É uma reação de maior duração e está associada à maior destruição tecidual, presença de linfócitos e macrófagos, bem como proliferação de vasos e fibrose.

Tabela 3.1

Características da Inflamação Aguda e Crônica

Característica	Aguda	Crônica
Início	Rápido: minutos ou horas	Lenta: dias
Infiltrado celular	Principalmente neutrófilos	Monócitos/macrófagos e linfócitos
Injúria tecidual, fibrose	Geralmente leve e autolimitada	Frequentemente acentuada e progressiva
Sinais locais e sistêmicos	Proeminentes	Menos proeminentes

A inflamação é induzida por mediadores químicos que são produzidos por células hospedeiras em resposta aos estímulos nocivos. Quando um microrganismo penetra um tecido ou o tecido é lesado, a presença da infecção ou do dano é detectada pelas células residentes, incluindo macrófagos, células dendríticas, mastócitos e outros tipos celulares. Essas células secretam moléculas (citocinas e outros mediadores) que induzem e regulam a resposta inflamatória subsequente. Os mediadores inflamatórios também são produzidos por proteínas plasmáticas que reagem aos microrganismos ou produtos de células necróticas. Alguns desses mediadores promovem o efluxo de plasma e o recrutamento de leucócitos circulantes para o local onde o agente agressor está localizado. Os mediadores também

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ativam os leucócitos recrutados, aumentando sua capacidade de destruir e remover o agente agressor. A compreensão do papel dos mediadores químicos é importante porque a maioria dos medicamentos anti-inflamatórios tem como alvo mediadores específicos. Vamos discutir os mediadores da inflamação em detalhes mais adiante, após uma revisão sobre as principais etapas das reações inflamatórias.

As manifestações externas da inflamação, muitas vezes chamadas sinais cardinais, são: calor, rubor (vermelhidão), tumor (tumefação), dor e perda de função. Os quatro primeiros foram descritos há mais de 2.000 anos por um enciclopedista romano chamado Celsus, que escreveu o então famoso livro De Medicina, e o quinto sinal foi adicionado no final do século XIX por Rudolf Virchow, conhecido como o "pai da patologia moderna". Como ficará evidente a partir da discussão a seguir, essas manifestações da inflamação ocorrem como consequências das alterações vasculares, recrutamento e ativação de leucócitos.

Embora normalmente protetora, **em algumas situações, a reação inflamatória torna-se a causa da doença, e os danos produzidos constituem a sua característica predominante.** Por exemplo, reações inflamatórias relacionadas com infecções frequentemente são acompanhadas por lesão tecidual local e sinais e sintomas associados (p. ex., dor e dano funcional). No entanto, de forma geral, essas consequências prejudiciais são autolimitadas e se resolvem quando a inflamação diminui, deixando pouco ou nenhum dano permanente. Em contraste, existem muitas doenças para as quais a reação inflamatória é mal direcionada (p. ex., contra os próprios tecidos nas doenças autoimunes) ou a reação inflamatória ocorre contra substâncias ambientais normalmente inofensivas que provocam uma resposta imune (p. ex., nas alergias) ou é excessivamente prolongada (p. ex., nas infecções por microrganismos resistentes à erradicação).

As reações inflamatórias são a base das doenças crônicas comuns, tais como artrite reumatoide, aterosclerose e fibrose pulmonar, assim como às reações de hipersensibilidade, com risco de vida, associadas a picadas de insetos, fármacos e toxinas (Tabela 3.2). Por essa razão,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nossas farmácias estão repletas de fármacos anti-inflamatórios que, idealmente, controlam as sequelas prejudiciais da inflamação sem interferir em seus benefícios reais. Na verdade, acredita-se que a inflamação contribua para várias doenças, que primariamente seriam metabólicas, degenerativas ou doenças genéticas, como diabetes tipo 2, doença de Alzheimer e câncer. Assim, os fármacos anti-inflamatórios também podem apresentar uma função mais ampla do que aquelas para as quais atualmente são indicados. Em virtude das amplas consequências prejudiciais da inflamação, a imprensa leiga tem se referido de forma bastante melodramática a ela como "o assassino silencioso".

Tabela 3.2

Distúrbios Causados pelas Reações Inflamatórias

Distúrbios	Células e Moléculas Envolvidas na Lesão
Agudo	
Síndrome do desconforto respiratório agudo	Neutrófilos
Asma	Eosinófilos; anticorpos IgE
Glomerulonefrite	Anticorpos e complemento; neutrófilos, monócitos
Choque séptico	Citocinas
Crônico	
Artrite	Linfócitos, macrófagos; anticorpos
Asma	Eosinófilos; anticorpos IgE
Aterosclerose	Macrófagos; linfócitos
Fibrose pulmonar	Macrófagos; fibroblastos

São listados exemplos selecionados de doenças nas quais a resposta inflamatória desempenha papel significativo na lesão tecidual. Em algumas, como a asma, pode haver a apresentação de inflamação aguda ou como uma doença crônica com crises repetidas de exacerbação aguda. Essas doenças e sua patogenia são discutidas nos capítulos pertinentes.

Além da inflamação excessiva, a inflamação defeituosa também é responsável por doenças graves. Muito pouca inflamação, que normalmente se manifesta pelo aumento da suscetibilidade às infecções, é frequentemente causada pela redução no número de leucócitos, resultante da substituição da medula óssea pelo câncer, e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

supressão da medula óssea por terapias para o câncer e rejeição do enxerto. Devemos recordar que os leucócitos, as células da resposta inflamatória, são provenientes de células progenitoras da medula óssea; portanto, qualquer comprometimento da função da medula reduzirá a geração de leucócitos maduros. Anormalidades genéticas hereditárias relacionadas com a função leucocitária são doenças raras, mas proporcionam informações valiosas sobre os mecanismos de respostas de leucócitos. Tais condições são descritas no Capítulo 5, no contexto referente às doenças de imunodeficiência.

A inflamação é encerrada quando o agente agressor é eliminado. A reação se resolve porque os mediadores são decompostos e dissipados, e os leucócitos apresentam meia-vida curta nos tecidos. Além disso, são ativados mecanismos anti-inflamatórios, que servem para controlar a resposta e impedir que ela cause danos excessivos ao hospedeiro. Após a inflamação alcançar o objetivo de eliminar os agentes ofensivos, ela desencadeia o processo de *reparo tecidual*. Tal reparo consiste em uma série de eventos que cicatrizam o tecido danificado. Nesse processo, o tecido lesado é substituído por meio de *regeneração* das células sobreviventes e preenchimento de defeitos residuais com tecido conjuntivo (*cicatrização*).

Este capítulo descreve a etiologia e os estímulos para a inflamação, a sequência de eventos, mediadores e os padrões morfológicos da inflamação aguda. Em seguida, há uma discussão sobre inflamação crônica e, então, sobre o processo de reparo tecidual.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Causas da inflamação

As reações inflamatórias podem ser desencadeadas por vários tipos de estímulos:

- **Infecções** (bacterianas, virais, fúngicas, parasitárias) e toxinas microbianas estão entre as causas mais comuns e clinicamente importantes da inflamação. Diferentes agentes patogênicos infecciosos provocam respostas inflamatórias distintas, desde uma inflamação aguda leve, que causa pouco ou nenhum dano duradouro e erradica com sucesso a infecção, até reações sistêmicas graves que podem ser fatais, ou reações crônicas prolongadas que causam lesão tecidual extensa. O padrão morfológico da resposta pode ser útil na identificação da sua etiologia, conforme discutido mais adiante neste capítulo.
- A **necrose tecidual** provoca inflamação independentemente da causa da morte celular, que pode ser por *isquemia* (fluxo sanguíneo reduzido, a causa do infarto do miocárdio), *trauma* e *lesão física* e *química* (p. ex., lesão térmica, como em queimaduras ou congelamento; irradiação; exposição a alguma substância química do meio ambiente). Várias moléculas liberadas a partir das células necróticas são conhecidas por desencadear inflamação; algumas delas serão descritas posteriormente.
- **Corpos estranhos** (estilhaços, sujeira, suturas) podem induzir a inflamação *per se*, ou porque causam lesões traumáticas nos tecidos ou por carregarem microrganismos. Até mesmo algumas substâncias endógenas estimulam inflamações potencialmente prejudiciais se grandes quantidades forem depositadas nos tecidos; tais substâncias incluem os cristais de urato (na gota) e os cristais de colesterol (na aterosclerose).
- As **reações imunes** (também chamadas *hipersensibilidade*) são reações nas quais o sistema imune, normalmente protetor, danifica os próprios tecidos do indivíduo. As respostas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

imunes prejudiciais podem ser dirigidas contra autoantígenos, causando *doenças autoimunes*, ou podem ser reações inadequadas contra substâncias ambientais, como ocorre nas alergias ou contra microrganismos. A inflamação é uma das principais causas de lesão tecidual nessas doenças (Cap. 5). Como os estímulos para as respostas inflamatórias nas doenças autoimunes e alérgicas (autoantígenos e antígenos ambientais) não podem ser eliminados, essas reações tendem a ser persistentes e difíceis de curar, estão frequentemente associadas à inflamação crônica e são causas importantes de morbidade e mortalidade.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Reconhecimento de microrganismos e células lesadas

O primeiro passo nas respostas inflamatórias é o reconhecimento de microrganismos e células necróticas por meio de receptores celulares e proteínas circulantes. As células e os receptores que reconhecem agentes invasores evoluíram como adaptações de organismos multicelulares à presença de microrganismos no meio ambiente, e as respostas que desencadeiam são críticas para a sobrevivência.

- *Receptores celulares para microrganismos*. Fagócitos, células dendríticas (células em epitélios e em todos os tecidos cuja função é capturar microrganismos) e muitas outras células expressam receptores que detectam a presença de patógenos infecciosos. A melhor definição desses receptores pertence à família dos *receptores Toll-like* (TLRs), que são nomeados de acordo com o membro original, *Toll*, um gene descoberto em *Drosophila* (Cap. 5). Os TLRs estão localizados nas membranas plasmáticas e endossomos, por isso são capazes de detectar microrganismos extracelulares e ingeridos. Outros sensores microbianos estão presentes no citoplasma das células. Os TLRs reconhecem "motivos" comuns a muitos microrganismos, muitas vezes chamados padrões moleculares associados a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMPs). O reconhecimento dos microrganismos por meio desses receptores estimula a produção e a expressão de uma série de proteínas secretadas e de membrana. Essas proteínas incluem citocinas que induzem inflamação, citocinas antivirais (interferons) e citocinas e proteínas de membrana que promovem a ativação de linfócitos e respostas imunes ainda mais potentes. Voltaremos aos TLRs com mais detalhes no Capítulo 5, quando discutiremos a imunidade inata, a defesa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inicial contra infecções.

- *Sensores de lesões celulares*. Todas as células apresentam receptores citosólicos que reconhecem moléculas que são liberadas ou alteradas em consequência do dano celular e, portanto, são adequadamente denominados padrões moleculares associados aos danos (*damage-associated molecular patterns* – DAMPs). Essas moléculas incluem o ácido úrico (um produto da degradação do DNA), o ATP (liberado por mitocôndrias danificadas), redução das concentrações intracelulares de K^+ (que reflete a perda de íons devido à lesão da membrana plasmática), o DNA (quando é liberado para o citoplasma e não sequestrado no núcleo, como deveria acontecer normalmente) e muitos outros. Os receptores ativam um complexo citosólico multiproteico denominado *inflamassomo*, que induz a produção da citocina interleucina-1 (IL-1). A IL-1 recruta leucócitos e, portanto, induz inflamação (discutido mais adiante). As mutações de ganho de função nos receptores citosólicos são a causa de doenças raras conhecidas como *síndromes autoinflamatórias* caracterizadas por inflamação espontânea; os antagonistas de IL-1 são tratamentos eficazes para esses distúrbios. O inflamassomo também está envolvido nas reações inflamatórias aos cristais de urato (a causa da gota), cristais de colesterol (na aterosclerose), lipídeos (síndrome metabólica e diabetes associado à obesidade) e depósitos amiloides no cérebro (na doença de Alzheimer). Esses distúrbios são discutidos nos capítulos pertinentes.
- *Proteínas circulantes*. Várias proteínas plasmáticas reconhecem microrganismos e apresentam a função de destruir microrganismos transmitidos pelo sangue e estimular a inflamação em locais de infecção no tecido. O *sistema complemento* reage contra microrganismos e produz mediadores de inflamação (discutido mais adiante). Uma proteína circulante chamada *lectina ligante de manose* reconhece os açúcares microbianos e promove a ingestão deles e a ativação do sistema complemento. Outras proteínas chamadas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

colectinas também se ligam aos microrganismos e promovem sua fagocitose.

Resumo

Características gerais e causas da inflamação

- A inflamação é uma resposta benéfica do hospedeiro aos agentes estranhos e tecido necrótico, mas também pode causar lesão tecidual.
- Os principais componentes da inflamação são a reação vascular e a resposta celular; ambas ativadas por mediadores derivados de proteínas plasmáticas e várias células.
- As etapas da resposta inflamatória podem ser lembradas na forma de cinco Rs: (1) reconhecimento do agente prejudicial; (2) recrutamento de leucócitos; (3) remoção do agente; (4) regulação (controle) da resposta; e (5) resolução (reparo).
- As causas da inflamação incluem infecções, necrose tecidual, corpos estranhos, trauma e respostas imunes.
- As células epiteliais, macrófagos de tecidos e células dendríticas, leucócitos e outros tipos de células expressam receptores que detectam a presença de microrganismos e células necróticas. As proteínas circulantes reconhecem os microrganismos que penetram no sangue.
- O resultado da inflamação aguda é a eliminação do estímulo nocivo, seguido do declínio da reação e reparo do tecido danificado, ou lesão persistente levando à inflamação crônica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Inflamação aguda

A inflamação aguda apresenta três componentes principais: (1) dilatação de vasos pequenos, o que desencadeia aumento no fluxo sanguíneo; (2) aumento da permeabilidade da microvasculatura, permitindo que proteínas plasmáticas e leucócitos deixem a circulação; e (3) emigração dos leucócitos da microcirculação, que se acumulam no foco da lesão e são ativados a fim de eliminar o agente agressor (Fig. 3.1). Quando um agente prejudicial, como um microrganismo infeccioso ou células mortas, é encontrado, os fagócitos que residem em todos os tecidos tentam eliminar esses agentes. Ao mesmo tempo, os fagócitos e outras células sentinelas teciduais reconhecem a presença da substância externa ou anormal e reagem por meio da liberação de moléculas solúveis que medeiam a inflamação. Alguns desses mediadores atuam sobre os pequenos vasos sanguíneos nas proximidades e promovem o efluxo de plasma e o recrutamento de leucócitos circulantes para o local em que o agente lesivo está localizado.

Reações dos Vasos Sanguíneos na Inflamação Aguda

As reações vasculares da inflamação aguda consistem em alterações no fluxo sanguíneo e na permeabilidade dos vasos, ambos destinados a maximizar o movimento das proteínas plasmáticas e dos leucócitos para fora da circulação em direção ao local da infecção ou lesão. O extravasamento de líquidos, proteínas e células sanguíneas do sistema vascular para tecidos intersticiais ou cavidades corporais é conhecido como *exsudação* (Fig. 3.2). *Exsudato* é um líquido extravascular que contém alta concentração de proteína e detritos celulares. Sua presença indica que há aumento na permeabilidade de pequenos vasos sanguíneos, geralmente durante a reação inflamatória. Em contrapartida, o *transudato* é um líquido com baixo teor de proteínas, pouco ou nenhum material celular e baixa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gravidade específica. É essencialmente um ultrafiltrado de plasma sanguíneo que é produzido como resultado do desequilíbrio osmótico ou hidrostático em vasos com permeabilidade vascular normal (Cap. 4). *Edema* é o excesso de líquido no tecido intersticial ou cavidades serosas; pode ser um exsudato ou um transudato. *Pus*, ou *exsudato purulento*, é um exsudato inflamatório rico em leucócitos (principalmente neutrófilos), detritos de células mortas e, em muitos casos, microrganismos.

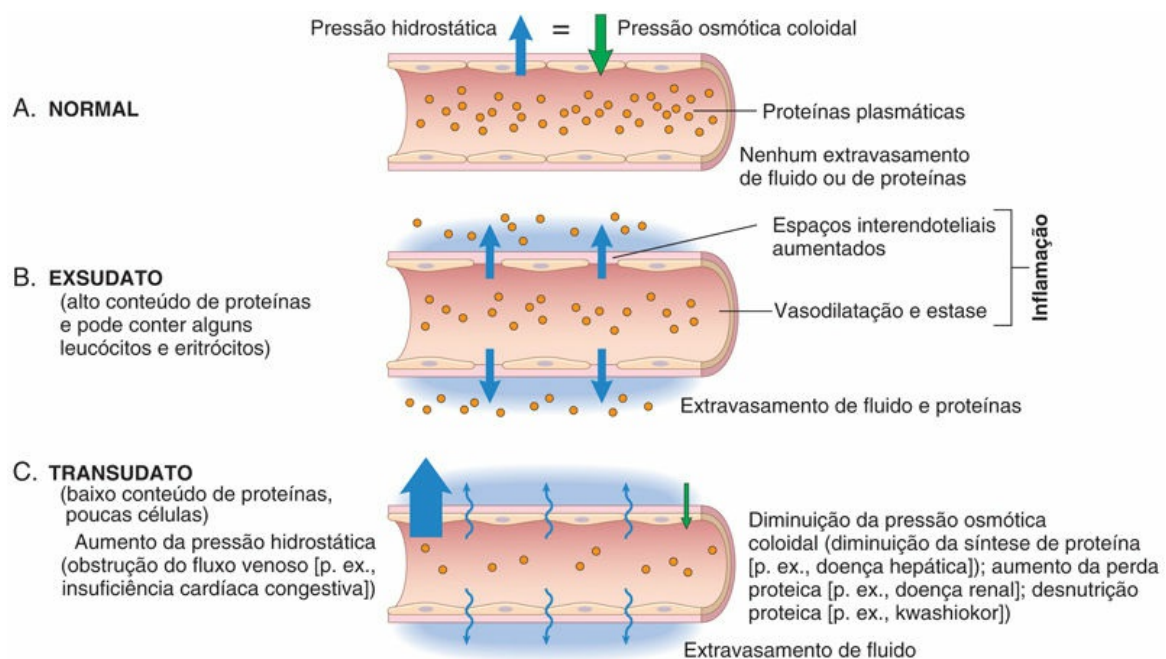



FIGURA 3.2 Formação de exsudatos e transudatos. (A) A pressão hidrostática normal (*seta azul*) é de cerca de 32 mmHg na terminação arterial de um leito capilar e de 12 mmHg na terminação venosa; a pressão osmótica coloidal média dos tecidos é de aproximadamente 25 mmHg (*seta verde*), que é igual à pressão capilar média. Portanto, o fluxo de fluido através do leito vascular é quase nulo. (B) Um exsudato é formado durante a inflamação porque a permeabilidade vascular aumenta, como resultado da retração das células endoteliais e surgimento de espaços através dos quais o fluido e as proteínas podem passar. (C) Um transudato é formado quando há extravasamento de fluido para o exterior por causa de maior pressão hidrostática ou diminuição da pressão osmótica.

Alterações no Fluxo e no Calibre Vascular

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As alterações no fluxo e no calibre vascular iniciam-se rapidamente após a lesão e consistem em:

- Vasodilatação induzida pela ação de vários mediadores, principalmente histamina, no músculo liso dos vasos. É uma das primeiras manifestações da inflamação aguda e pode ser precedida por vasoconstrição transitória. A vasodilatação envolve primeiro as arteríolas e, em seguida, leva à abertura de novos leitos capilares na área. O resultado é o *aumento do fluxo sanguíneo*, que é a causa do calor e da vermelhidão (*eritema*) no local da inflamação.
- A vasodilatação é seguida rapidamente pelo aumento da permeabilidade da microvasculatura, com extravasamento de fluido rico em proteínas (um exsudato) nos tecidos extravasculares.
- A perda de líquido e o aumento do diâmetro do vaso desencadeiam lentidão no fluxo sanguíneo, concentração de hemácias em vasos pequenos e aumento da viscosidade do sangue. Essas alterações resultam em estase do fluxo sanguíneo, engurgitamento de pequenos vasos cheios de hemácias que se movem lentamente, características observadas histopatologicamente como *congestão vascular* e, externamente, como vermelhidão localizada (*eritema*) do tecido envolvido.
- À medida que a estase se desenvolve, leucócitos sanguíneos, principalmente neutrófilos, acumulam-se ao longo do endotélio vascular. Ao mesmo tempo, as células endoteliais são ativadas por mediadores produzidos nos locais de infecção e de dano tecidual, e expressam níveis aumentados de moléculas de adesão. Os leucócitos então aderem ao endotélio e logo em seguida migram através da parede vascular para o tecido intersticial, em uma sequência descrita mais adiante.

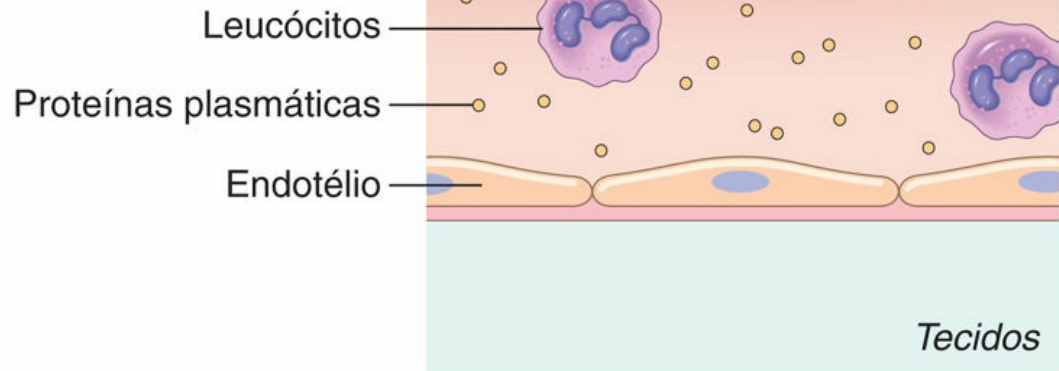
Aumento da Permeabilidade Vascular (Extravasamento

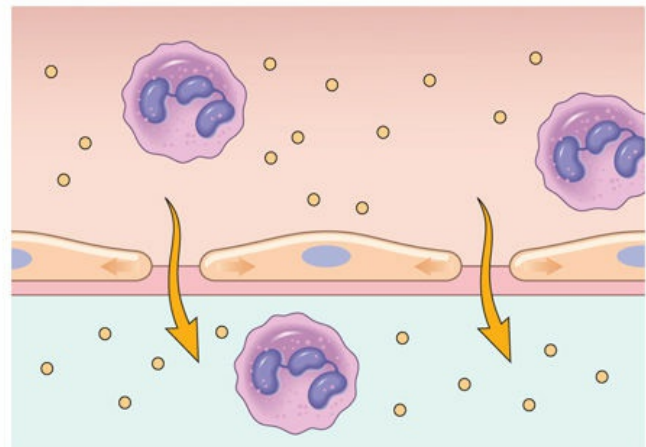
******ebook converter DEMO Watermarks*******

Vascular)

Vários mecanismos são responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular na inflamação aguda (Fig. 3.3), e entre eles estão:

- A *retração das células endoteliais* que resulta na abertura de lacunas interendoteliais é o mecanismo mais comum de extravasamento vascular. É desencadeada por histamina, bradicinina, leucotrienos e outros mediadores químicos. Ocorre rapidamente após a exposição ao mediador (em 15 a 30 minutos) e geralmente é de curta duração; portanto, é denominada como uma resposta transitória imediata, para distingui-la da resposta prolongada tardia após a lesão endotelial, descrita a seguir. Os principais locais deste rápido aumento da permeabilidade vascular são as vênulas pós-capilares.
- *Lesão endotelial*, resultando em necrose e destacamento de células endoteliais. O dano direto ao endotélio é encontrado em lesões graves (p. ex., nas queimaduras) ou é induzido pela ação de microrganismos e toxinas microbianas que apresentam como alvo as células endoteliais. Os neutrófilos que aderem ao endotélio durante a inflamação também podem lesar as células endoteliais e assim amplificar a reação. Na maioria dos casos, o extravasamento inicia-se imediatamente após a lesão e é mantido por várias horas até que os vasos danificados sejam trombosados ou reparados.
- Aumento do transporte de líquidos e proteínas, chamada *transcitose*, através da célula endotelial. Esse processo, documentado em modelos experimentais, pode envolver canais intracelulares que se abrem em resposta a certos fatores, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que promovem extravasamento vascular. Ainda não foi esclarecida sua contribuição para a permeabilidade vascular observada na inflamação aguda em seres humanos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

B RETRAÇÃO DAS CÉLULAS ENDOTELIAIS

- Induzida por histamina, outros mediadores
- Meia-vida curta e rápida (minutos)

C INJÚRIA ENDOTELIAL

- Causadas por queimaduras, algumas toxinas microbianas
- Rápida; pode ser de meia-vida longa (horas a dias)

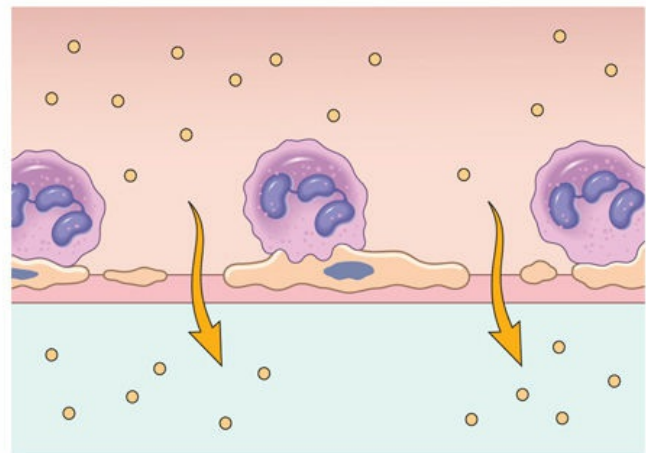



FIGURA 3.3 Principais mecanismos de aumento da permeabilidade vascular na inflamação e suas características e causas subjacentes.

Embora esses mecanismos de aumento da permeabilidade vascular sejam descritos separadamente, todos provavelmente contribuem em graus variados na resposta à maioria dos estímulos. Por exemplo, em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

diferentes estágios de uma queimadura térmica, o extravasamento resulta da retração endotelial causada por mediadores inflamatórios e lesão endotelial direta dependente de leucócitos.

Respostas de Vasos Linfáticos e Linfonodos

Além dos vasos sanguíneos, os vasos linfáticos também participam de inflamação aguda. O sistema linfático e os linfonodos filtram e controlam os fluidos extravasculares. Os linfáticos drenam a pequena quantidade de fluido extravascular filtrado fora dos capilares em circunstâncias normais. Na inflamação, o fluxo linfático torna-se aumentado para ajudar a drenar o líquido do edema que se acumula devido ao aumento da permeabilidade vascular. Além dos fluidos, leucócitos e detritos celulares, bem como microrganismos, podem encontrar a via para a linfa. Os vasos linfáticos, assim como os vasos sanguíneos, proliferam durante reações inflamatórias para lidar com o aumento da carga. Os linfáticos podem se tornar secundariamente inflamados (*linfangite*), assim como os linfonodos drenantes (*linfadenite*). Os linfonodos inflamados, muitas vezes, estão ampliados devido ao aumento da celularidade. Esta constelação de alterações patológicas é denominada *linfadenite reativa*, ou *inflamatória* (Cap. 12). Para os clínicos, a presença de estrias avermelhadas perto de uma ferida na pele é um sinal revelador de infecção na ferida. Essas estrias acompanham o trajeto dos vasos linfáticos e indicam a presença de linfangite; podem estar acompanhadas de aumento doloroso dos linfonodos drenantes, indicando linfadenite.

Resumo

Reações vasculares na inflamação aguda

- A vasodilatação é induzida por mediadores inflamatórios como a histamina (descrita mais adiante) e é a causa do eritema e da estase do fluxo sanguíneo.
- O aumento da permeabilidade vascular é induzido por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

histamina, cininas e outros mediadores que produzem lacunas entre células endoteliais, pela lesão endotelial direta ou induzida por leucócitos, ou pelo aumento da passagem de fluidos através do endotélio.

- O aumento da permeabilidade vascular permite que as proteínas plasmáticas e os leucócitos, os mediadores da defesa do hospedeiro, entrem em locais de infecção ou danos nos tecidos. O extravasamento de líquidos dos vasos sanguíneos (exsudação) resulta em edema.
- Os vasos linfáticos e os linfonodos também estão envolvidos na inflamação, e muitas vezes exibem vermelhidão e tumefação.

Recrutamento de Leucócitos para Locais de Inflamação

Os leucócitos que são recrutados para locais de inflamação desempenham a função-chave de eliminar os agentes ofensivos. Os leucócitos mais importantes nas reações inflamatórias típicas são aqueles capazes de fagocitose, ou seja, neutrófilos e macrófagos. Os neutrófilos são produzidos na medula óssea e rapidamente recrutados para locais de inflamação; os macrófagos respondem de forma mais lenta. As principais funções desses tipos de células diferem de maneira sutil, mas importantes – os neutrófilos usam rearranjos do citoesqueleto e montagem de enzimas para construir respostas rápidas e transitórias, enquanto os macrófagos, de vida longa, montam respostas mais lentas, mas mais prolongadas, que frequentemente dependem de uma nova transcrição gênica (Tabela 3.3). Os macrófagos serão discutidos com mais detalhes posteriormente, no contexto da inflamação crônica. Esses leucócitos ingerem e destroem bactérias e outros microrganismos, bem como tecido necrótico e substâncias estranhas. Os macrófagos também produzem fatores de crescimento que ajudam no reparo. Um preço a se pagar pela potência defensiva dos leucócitos é que, quando

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fortemente ativados, podem induzir danos teciduais e prolongar a inflamação, porque os produtos leucocitários que destroem os microrganismos e ajudam a "limpar" os tecidos necróticos também podem produzir "danos colaterais" aos tecidos normais do hospedeiro. Quando há ativação inflamatória sistêmica, como pode ocorrer em uma invasão da corrente sanguínea por bactérias, a resposta inflamatória sistêmica resultante pode até ser letal.

Tabela 3.3

Propriedades dos Neutrófilos e Macrófagos

	Neutrófilos	Macrófagos
Origem	HSCs na medula óssea	•HSCs na medula óssea (em reações inflamatórias) •Muitos macrófagos residentes em tecidos: células-tronco no saco vitelino ou fígado fetal (no início do desenvolvimento)
Meia-vida nos tecidos	1 a 2 dias	Macrófagos inflamatórios: dias ou semanas Macrófagos residentes em tecidos: anos
Resposta aos estímulos de ativação	Atividade enzimática e degranulação rápida, de curta duração	Mais prolongada, mais lenta, muitas vezes dependente de transcrição de novo gene
• Espécies reativas do oxigênio	Rapidamente induzida por montagem de fagócito-oxidase (*burst* respiratório)	Pouco proeminente
• Óxido nítrico	Baixos níveis ou nenhum	Induzido após ativação transcricional de iNOS
• Degranulação	Resposta principal; induzida por rearranjo do citoesqueleto	Não proeminente
• Produção de citocinas	Níveis baixos ou nenhum	Atividade funcional principal, necessita de ativação transcricional de genes de citocinas
• Formação de NET	Induzida rapidamente, por extrusão de conteúdo nuclear	Não
• Secreção de enzimas lisossômicas	Proeminente	Pouca

HSC, células-tronco hematopoéticas; *iNOS*, óxido nítrico sintase induzível; *NET*, armadilhas extracelulares dos neutrófilos.

Esta tabela lista as principais diferenças entre neutrófilos e macrófagos. As reações resumidas estão descritas no texto. Observe que os dois tipos de células compartilham muitas características, como fagocitose, capacidade de migrar através dos vasos sanguíneos para os tecidos e quimiotaxia.

A jornada dos leucócitos do lúmen do vaso para o tecido é um processo que ocorre em múltiplas etapas, sendo mediado e controlado por moléculas de adesão e citocinas. Os leucócitos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

geralmente fluem rapidamente no sangue e, na inflamação, devem ser interrompidos e depois levados ao agente agressor ou ao local de danos teciduais, fora dos vasos. Esse processo pode ser dividido em fases, consistindo primeiro na adesão de leucócitos ao endotélio no local da inflamação, depois na transmigração dos leucócitos através da parede do vaso e movimento das células em direção ao agente agressor. Diferentes moléculas desempenham funções importantes em cada uma dessas etapas (Fig. 3.4).

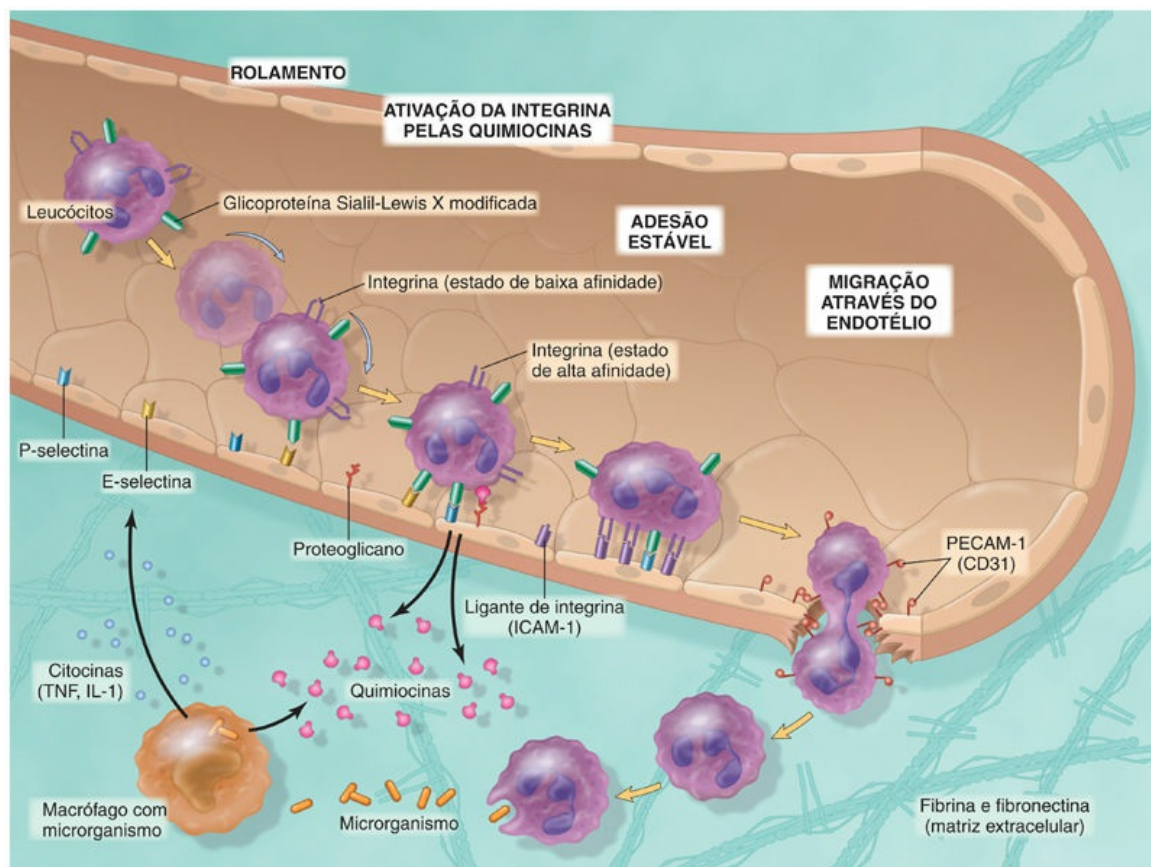



FIGURA 3.4 Múltiplas etapas do mecanismo de migração dos leucócitos através dos vasos sanguíneos, exemplificado aqui pelos neutrófilos. Primeiramente há o rolamento dos leucócitos, em seguida, tornam-se ativados e aderem ao endotélio, então transmigram através do endotélio, penetrando na membrana basal e migrando em direção aos fatores quimiotáticos liberados a partir da fonte da injúria. Diferentes moléculas desempenham papel predominante em cada etapa do processo: selectinas no rolamento; quimiocinas (em geral, apresentam-se ligadas aos proteoglicanos) na ativação dos neutrófilos para aumentar a avidez das integrinas; integrinas na adesão firme; e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CD31 (PECAM-1) na transmigração. *ICAM-1*, molécula de adesão intercelular-1; *PECAM-1 (CD31)*, molécula de adesão celular endotelial plaquetária 1; *TNF*, fator de necrose tumoral.

Adesão dos Leucócitos ao Endotélio

Quando o sangue flui dos capilares para as vênulas pós-capilares, as células circulantes são varridas pelo fluxo laminar contra a parede do vaso. As hemácias, sendo menores, tendem a se mover mais rapidamente do que os leucócitos, que são maiores. Como resultado, as hemácias ficam confinadas à coluna axial central e os leucócitos são empurrados para a parede do vaso, mas o fluxo evita que as células se liguem ao endotélio. À medida que o fluxo sanguíneo se torna mais lento no início da inflamação (estase), as condições hemodinâmicas mudam (diminuição do esforço de cisalhamento da parede) e mais leucócitos assumem uma posição periférica ao longo da superfície endotelial. Esse processo de redistribuição dos leucócitos é chamado *marginação*. Ao se aproximar da parede do vaso, os leucócitos são capazes de detectar e reagir às alterações do endotélio. Se as células endoteliais são ativadas por citocinas e outros mediadores produzidos localmente, elas expressam moléculas de adesão às quais os leucócitos se prendem frouxamente. Os leucócitos ligam-se e destacam-se e, assim, começam a rolar na superfície endotelial, em um processo chamado *rolamento*. As células finalmente param em algum ponto em que *aderem* firmemente (de forma semelhante a seixos sobre os quais corre o fluxo sem perturbá-los).

A ligação dos leucócitos às células endoteliais é mediada por moléculas de adesão complementares aos dois tipos de células cuja expressão é reforçada pelas citocinas. Estas são secretadas por células teciduais em resposta aos microrganismos e outros agentes prejudiciais, garantindo assim que os leucócitos sejam recrutados para os tecidos em que esses estímulos estão presentes. As duas principais famílias de moléculas envolvidas na adesão e migração dos leucócitos são as selectinas e as integrinas (Tabela 3.4). Essas moléculas são expressas em leucócitos e células endoteliais, assim como nos seus ligantes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Selectinas* **medeiam as interações iniciais fracas entre os leucócitos e o endotélio.** As selectinas são receptores expressos nos leucócitos e no endotélio que contêm um domínio extracelular que se liga aos açúcares (daí a parte lectina do nome). Os três membros desta família são E-selectina (também chamada CD62E), expressa em células endoteliais; P-selectina (CD62P), presente nas plaquetas e no endotélio; e L-selectina (CD62L), encontrada na superfície da maioria dos leucócitos. Os ligantes das selectinas são oligossacarídeos, que contêm ácido siálico, ligados a um “esqueleto principal” de glicoproteína. As selectinas endoteliais são tipicamente expressas em níveis baixos, ou estão completamente ausentes no endotélio não ativado, mas são suprarreguladas (*upregulated*) após estimulação por citocinas e outros mediadores. Portanto, a ligação dos leucócitos é amplamente restrita ao endotélio nos locais de infecção ou de lesão tecidual (onde os mediadores são produzidos). Por exemplo, nas células endoteliais não ativadas, a P-selectina é encontrada principalmente nos corpos intracelulares de Weibel-Palade; no entanto, poucos minutos após sua exposição aos mediadores como histamina ou trombina, a P-selectina é redistribuída na superfície celular. Da mesma forma, a E-selectina e o ligante para L-selectina são expressos no endotélio somente após a estimulação pela IL-1 e pelo fator de necrose tumoral (TNF), citocinas produzidas por macrófagos teciduais, células dendríticas, mastócitos e células endoteliais após o encontro com microrganismos e tecidos mortos (estas e outras citocinas são descritas com detalhes mais adiante). Os leucócitos expressam L-selectina no topo dos microvilos e também expressam ligantes para E-selectinas e P-selectinas, que se ligam às moléculas complementares nas células endoteliais. Estas são interações de baixa afinidade com uma taxa de desligamento rápido e são facilmente interrompidas pelo fluxo sanguíneo. Como resultado, os leucócitos se ligam, desligam e se ligam novamente, e assim

******ebook converter DEMO Watermarks*******

começam a rolar ao longo da superfície endotelial. Essas discretas interações do rolamento mediadas por selectina reduzem a velocidade dos leucócitos e lhes oferecem a oportunidade de reconhecer moléculas de adesão adicionais no endotélio.

- **A adesão firme dos leucócitos ao endotélio é mediada por uma família de proteínas da superfície dos leucócitos chamadas *integrinas*.** As integrinas são glicoproteínas transmembranares compostas por duas cadeias que intermedeiam a adesão dos leucócitos ao endotélio, bem como de várias células à matriz extracelular. Em geral, são expressas nas membranas plasmáticas dos leucócitos sob uma forma de baixa afinidade e não aderem aos seus ligantes específicos até que os leucócitos sejam ativados pelas quimiocinas. As quimiocinas são citocinas quimiotáticas que são secretadas por muitas células nos locais de inflamação, se ligam a proteoglicanos de células endoteliais e são encontradas em altas concentrações na superfície endotelial. Quando os leucócitos em rolamento encontram as quimiocinas, as células são ativadas e suas integrinas sofrem alterações conformacionais e agrupam-se, convertendo-se assim para uma forma de alta afinidade. Ao mesmo tempo, outras citocinas, principalmente TNF e IL-1, ativam as células endoteliais para aumentar a expressão de ligantes de integrinas. Esses ligantes incluem a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), que se liga ao antígeno-1 associado à função leucocitária das integrinas (LFA-1) (também chamado CD11aCD18) e antígeno de macrófagos-1 (Mac-1) (CD11bCD18) e molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), que se liga à integrina pelo antígeno muito tardio-4 (*very late antigen* 4 – VLA-4) (Tabela 3.4). A combinação da expressão induzida pelas citocinas de ligantes de integrina no endotélio e da maior afinidade das integrinas nos leucócitos resulta na firme ligação mediada por integrina dos leucócitos ao endotélio no local da inflamação. Os leucócitos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

interrompem o rolamento, e a afinidade das integrinas pelos seus ligantes proporciona sinais que levam a alterações do citoesqueleto que prendem os leucócitos e os ligam firmemente ao endotélio.

Tabela 3.4

Moléculas de Adesão Leucocitária e Endotelial

Família	Molécula	Distribuição	Ligante
Selectina	L-selectina (CD62L)	Neutrófilos, monócitos células T (virgens e de memória central) Células B (virgens)	Sialil-Lewis X/PNAd no GlyCAM-1, CD34, MAdCAM-1, outros; expressos no endotélio (HEV)
	E-selectina (CD62E)	Endotélio ativado por citocinas (TNF, IL-1)	Sialil-Lewis X (p. ex., CLA) em glicoproteínas; expressos em neutrófilos, monócitos, células T (efetora, memória)
	P-selectina (CD62P)	Endotélio ativado por citocinas (TNF, IL-1), histamina, ou trombina; plaquetas	Sialil-Lewis X em PSGL-1 e outras glicoproteínas; expressos em neutrófilos, monócitos, células T (efetora, memória)
Integrina	LFA-1 (CD11aCD18)	Neutrófilos, monócitos, células T (virgem, efetora, memória)	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expressos no endotélio (suprarregulado no endotélio ativado)
	MAC-1 (CD11bCD18)	Monócitos, DCs	ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102); expressos no endotélio (suprarregulado no endotélio ativado)
	VLA-4 (CD49aCD29)	Monócitos Células T (virgem, efetora, memória)	VCAM-1 (CD106); expressos no endotélio (suprarregulado no endotélio ativado)
	α4β7 (CD49DCD29)	Monócitos Células T (efetoras virgens de endereçamento "*homing*" intestinal, e de memória)	VCAM-1 (CD106), MAdCAM-1; expressos no endotélio no intestino e tecido linfoide associado ao intestino
Ig	CD31	Células endoteliais, leucócitos	CD31 (interação homotípica)

CLA, antígeno linfocitário cutâneo-1; *GlyCAM-1*, molécula de adesão celular de dependente de glicosilação 1; *HEV*, vênula endotelial alta; *ICAM*, molécula de adesão intercelular; *Ig*, imunoglobulina; *IL-1*, interleucina-1; *MAdCAM-1*, molécula adressina de adesão celular de mucosa-1; *PSGL-1*, glicoproteína ligante 1 de P-selectina; *TNF*, fator de necrose tumoral; VCAM, molécula de adesão celular vascular.

A prova mais reveladora da importância das moléculas de adesão dos leucócitos é a existência de deficiências genéticas associadas a essas moléculas que resultam em infecções bacterianas recorrentes consequentes aos problemas de adesão dos leucócitos e à inflamação defeituosa. Essas deficiências da adesão dos leucócitos são descritas no Capítulo 5.

Migração de Leucócitos Através do Endotélio

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Após a adesão à superfície endotelial, os leucócitos migram através da parede do vaso, espremendo-se entre as junções intercelulares das células. Este extravasamento de leucócitos, chamado *transmigração*, ocorre principalmente em vênulas pós-capilares, local em que há retração máxima das células endoteliais. O movimento adicional dos leucócitos é orientado por quimiocinas produzidas nos tecidos extravasculares, que estimulam a movimentação dos leucócitos em direção a um gradiente químico (descrito a seguir). Além disso, a molécula de adesão celular endotelial plaquetária-1 (PECAM-1) (também chamada CD31), uma molécula de adesão da superfamília de imunoglobulina (Ig) expressa em leucócitos e células endoteliais, medeia os eventos de ligação necessários para que os leucócitos atravessem o endotélio. Após a passagem pelo endotélio, os leucócitos degradam a membrana basal, provavelmente por meio da secreção de colagenases, e entram no tecido extravascular. Em geral, a parede do vaso não é lesada durante a transmigração de leucócitos.

Quimiotaxia dos Leucócitos

Após o extravasamento da circulação, os leucócitos migram pelos tecidos em direção ao local da lesão por um processo chamado *quimiotaxia*, que é definido como a locomoção a favor de um gradiente químico. Tanto substâncias exógenas como substâncias endógenas podem atuar como fatores quimiotáticos para os leucócitos, incluindo:

- Produtos bacterianos, particularmente os peptídeos com N-formil-metionil terminal.
- Citocinas, especialmente as pertencentes à família das quimiocinas.
- Componentes do sistema complemento, particularmente o C5a.
- Produtos da via da lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico (AA), particularmente o leucotrieno B4 (LTB_4).

Esses quimioatratores são produzidos por microrganismos e por células hospedeiras em resposta a infecções e danos teciduais, bem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

como durante reações imunes. Todos atuam por meio de ligação aos receptores acoplados à proteína G transmembrana-7 na superfície dos leucócitos. Os sinais iniciados a partir desses receptores ativam os segundos mensageiros que induzem a polimerização da actina, o que resulta em quantidades aumentadas em direção à borda da célula e na localização dos filamentos de miosina na parte oposta. O leucócito se move, estendendo pseudópodes que puxam a parte posterior da célula em direção à projeção, assim como as rodas dianteiras puxam um automóvel com tração dianteira. Como resultado, os leucócitos migram em direção ao estímulo inflamatório devido aos fatores quimiotáticos produzidos localmente.

A natureza do infiltrado leucocitário varia conforme a idade da resposta inflamatória e o tipo de estímulo. Na maioria das formas de inflamação aguda, há predominância de neutrófilos no infiltrado inflamatório durante as primeiras 6 a 24 horas, sendo gradualmente substituídos por macrófagos derivados de monócitos dentro de 24 a 48 horas (Fig. 3.5). Existem várias razões para a preponderância precoce dos neutrófilos: são mais numerosos no sangue do que outros leucócitos, respondem mais rapidamente às quimiocinas e aderem mais firmemente às moléculas de adesão induzidas nas células endoteliais, como a P-selectina e a E-selectina. Após entrarem nos tecidos, os neutrófilos apresentam uma vida de curta duração; eles sofrem apoptose e desaparecem dentro de 24 a 48 horas. Os macrófagos não apenas sobrevivem mais, mas também podem proliferar nos tecidos, e dessa forma eles se tornam a população predominante nas reações inflamatórias prolongadas. Existem, no entanto, exceções a este padrão estereotipado de infiltração celular. Em certas infecções – por exemplo, as produzidas pela bactéria *Pseudomonas* – o infiltrado celular é dominado por neutrófilos durante vários dias; nas infecções virais, os linfócitos podem ser as primeiras células a chegar; algumas reações de hipersensibilidade são dominadas por linfócitos ativados, macrófagos e plasmócitos (refletindo a resposta imune); e em reações alérgicas, os eosinófilos podem ser o tipo de célula predominante.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

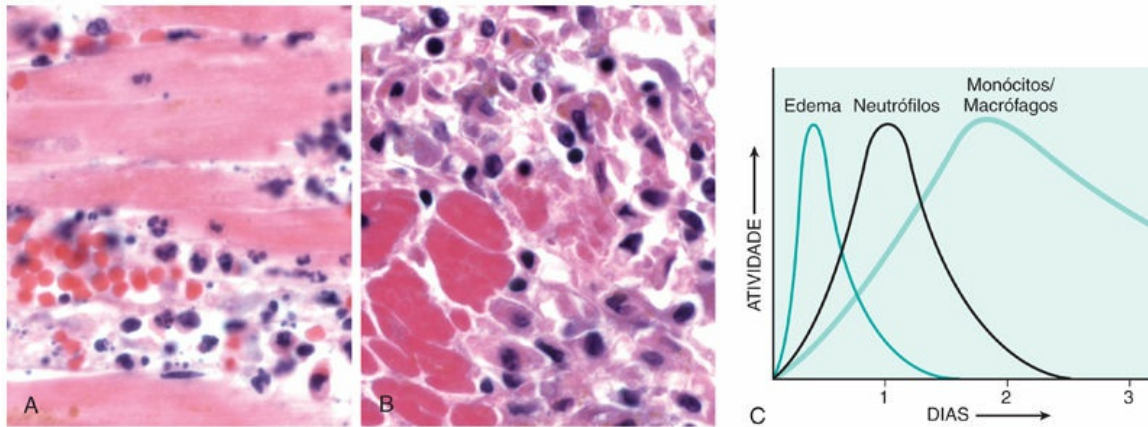



FIGURA 3.5 Natureza do infiltrado leucocitário nas reações inflamatórias. As fotomicrografias mostram uma reação inflamatória no miocárdio após necrose isquêmica (infarto). (A) Infiltrado inicial (neutrofílico) e vasos sanguíneos congestos. (B) Infiltrado celular (mononuclear) tardio. (C) A cinética aproximada do edema e a infiltração celular. Para simplificar, o edema é mostrado como uma resposta transitória aguda, embora possam ocorrer ondas secundárias de edema e infiltração de neutrófilos.

A compreensão molecular do recrutamento e migração dos leucócitos proporcionou uma grande quantidade de possíveis alvos terapêuticos para controlar os prejuízos da inflamação. **Os agentes que bloqueiam o TNF, uma das principais citocinas de recrutamento de leucócitos, estão entre as terapias mais bem-sucedidas já desenvolvidas para doenças inflamatórias crônicas,** e os antagonistas das integrinas de leucócitos foram aprovados para doenças inflamatórias e estão sendo testados em ensaios clínicos. Previsivelmente, esses antagonistas não só apresentam o efeito desejado de controlar a inflamação, mas também podem ajustar a capacidade dos pacientes tratados de se defenderem contra os microrganismos, o que, é claro, é a função fisiológica da resposta inflamatória.

Resumo

Recrutamento de leucócitos para locais de inflamação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Os leucócitos são recrutados do sangue para o tecido extravascular onde os patógenos infecciosos ou os tecidos lesados podem estar localizados, migrando para o local da infecção ou de lesão tecidual e são ativados para executar suas funções.
- O recrutamento de leucócitos é um processo de múltiplas etapas, que consiste em aderência e rolamento no endotélio (mediado por selectinas); aderência firme ao endotélio (mediado por integrinas); e migração por entre lacunas interendoteliais.
- Várias citocinas promovem a expressão de selectinas e ligantes de integrina no endotélio (TNF, IL-1), aumentam a afinidade das integrinas por seus ligantes (quimiocinas) e promovem a migração direcional dos leucócitos (também quimiocinas). Os macrófagos teciduais e outras células que respondem aos agentes patogênicos ou aos tecidos danificados produzem muitas dessas citocinas.
- Os neutrófilos predominam no infiltrado inflamatório inicial e são posteriormente substituídos por monócitos e macrófagos.

Fagocitose e Eliminação de Agentes Lesivos

O reconhecimento dos microrganismos ou de células mortas induz várias respostas nos leucócitos que são coletivamente chamadas *ativação leucocitária* (Fig. 3.6). Após os leucócitos (particularmente neutrófilos e monócitos) serem recrutados para o local de infecção ou de lesão tecidual, eles devem ser ativados para executar suas funções. Isso faz todo o sentido porque, enquanto queremos que nossos defensores patrulhem nosso corpo constantemente, seria um desperdício mantê-los com um alto nível de alerta e gastando energia antes de serem necessários. As respostas funcionais mais importantes para a destruição dos microrganismos e outros agentes lesivos são: a fagocitose e a morte intracelular. Várias outras respostas auxiliam as funções defensivas da inflamação e podem contribuir para suas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

consequências prejudiciais.

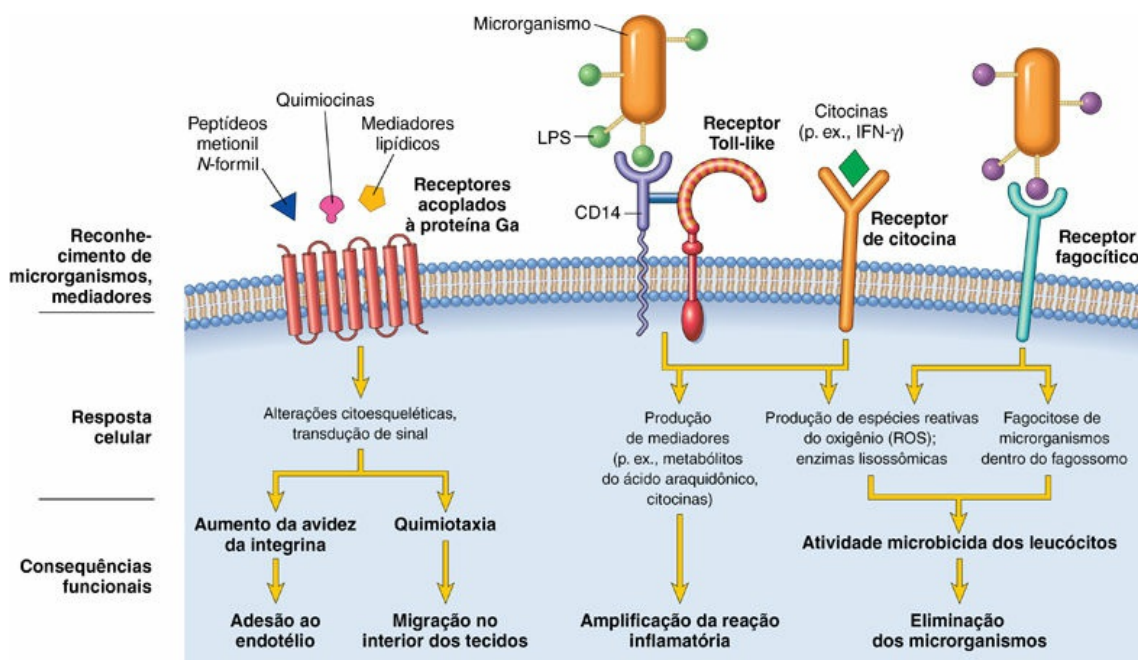



FIGURA 3.6 Ativação dos leucócitos. Vários tipos de receptores de superfície de células leucocitárias reconhecem diferentes agonistas. Uma vez estimulados, os receptores iniciam respostas que medeiam as funções dos leucócitos. Somente alguns receptores são apresentados (ver o texto para detalhes). Primeiro, o LPS se liga à proteína circulante de ligação ao LPS (não mostrado). *IFN-γ*, interferon-γ, *LPS*, lipopolissacarídeo.

Fagocitose

A fagocitose envolve três etapas sequenciais: (1) reconhecimento e fixação da partícula a ser ingerida pelo leucócito; (2) engolfamento, com subsequente formação de um vacúolo fagocítico; e (3) morte ou degradação do material ingerido (Fig. 3.7). Essas etapas são desencadeadas pela ativação dos fagócitos por microrganismos, detritos necróticos e vários mediadores.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

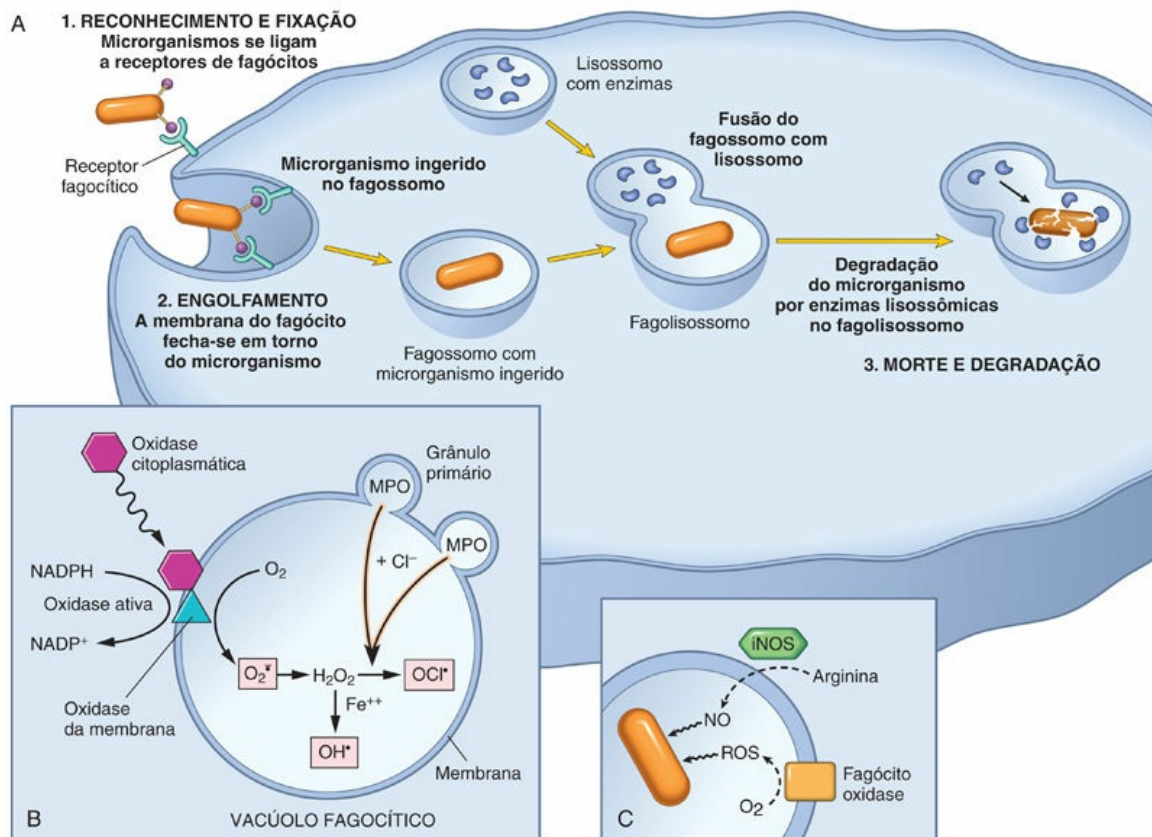



FIGURA 3.7 Fagocitose e destruição intracelular de microrganismos. (A) A fagocitose de uma partícula (p. ex., uma bactéria) envolve a ligação a receptores na membrana dos leucócitos, engolfamento e fusão de vacúolos fagocíticos com lisossomos. Isso é seguido pela destruição das partículas ingeridas dentro dos fagolisossomos por enzimas lisossômicas e por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. (B) Nos fagócitos ativados, os componentes citoplasmáticos da enzima oxidase de fagócitos se reúnem na membrana do fagossomo para formar a enzima ativa, que catalisa a conversão de oxigênio em superóxido (O_2–) e H_2O_2. A mieloperoxidase, presente nos grânulos de neutrófilos, converte H_2O_2 em hipoclorito. (C) As espécies reativas de oxigênio microbicidas (ROS) e o óxido nítrico (NO) matam os microrganismos ingeridos. Durante a fagocitose, o conteúdo dos grânulos pode ser liberado nos tecidos extracelulares (não exibido). *iNOS*, sintase de NO induzível; *MPO*, mieloperoxidase; *ROS*, espécies reativas de oxigênio.

Reconhecimento por Receptores Fagocíticos. Os receptores de manose, receptores *scavenger* (removedor) e receptores para várias opsoninas ligam-se e ingerem os microrganismos. O receptor de manose dos macrófagos é uma lectina que liga os resíduos terminais de manose e fucose de glicoproteínas e glicolipídeos. Esses açúcares, em geral,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fazem parte das moléculas encontradas nas paredes celulares microbianas, enquanto as glicoproteínas e glicolipídeos dos mamíferos contêm resíduos terminais de ácido siálico ou N-acetilgalactosamina. Portanto, o receptor de manose reconhece os microrganismos e não as células hospedeiras. Os receptores *scavenger* se ligam e ingerem as partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), bem como vários microrganismos. A eficiência da fagocitose torna-se bastante aumentada quando os microrganismos são opsonizados (revestidos) por proteínas específicas (opsoninas) para as quais os fagócitos expressam receptores de alta afinidade. As principais opsoninas são os anticorpos de imunoglobulina IgG, o produto de degradação C3b da ativação do complemento e certas lectinas plasmáticas, especialmente a lectina ligante de manose, todas reconhecidas por receptores específicos em leucócitos.

Engolfamento. Depois que uma partícula está fixada aos receptores dos fagócitos, as extensões do citoplasma (pseudópodes) se estendem ao redor do agente agressor e a membrana plasmática se retrai formando uma vesícula citosólica (fagossomo) que encerra a partícula. O fagossomo, em seguida, se funde aos lisossomos, o que leva à liberação do conteúdo lisossômico no fagolisossomo (Fig. 3.7). Durante esse processo, o fagócito também pode liberar conteúdos dos grânulos no espaço extracelular, prejudicando as células normais não envolvidas.

Destruição Intracelular de Microrganismos e Detritos

A destruição dos microrganismos e dos materiais ingeridos é realizada por espécies reativas de oxigênio (ROS, também chamadas intermediários reativos do oxigênio), espécies reativas de nitrogênio, principalmente derivadas do óxido nítrico (NO) e enzimas lisossômicas (Fig. 3.7). Esta é a última etapa na eliminação de agentes infecciosos e células necróticas. A morte e a degradação dos microrganismos e a eliminação dos detritos de células mortas dentro dos neutrófilos e macrófagos ocorrem mais efetivamente após a ativação. Todos esses mecanismos de morte geralmente permanecem isolados nos lisossomos, para os quais os materiais fagocitados são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

encaminhados. Assim, as substâncias potencialmente nocivas são secretadas do citoplasma e núcleo da célula para evitar danos ao fagócito enquanto ele está realizando sua função normal.

Espécies Reativas de Oxigênio (ROS). As ROS são produzidas pela rápida montagem e ativação de uma enzima multicomponente, a fagócito-oxidase (também chamada NADPH oxidase), que oxida o NADPH (fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido) e, no processo, reduz o oxigênio para ânion superóxido ($O_2^{\bullet}$) (Fig. 3.7B). Nos neutrófilos, essa reação oxidativa está fortemente ligada à fagocitose e é chamada *burst* respiratório (explosão respiratória). A enzima fagócito-oxidase é um complexo enzimático constituído por pelo menos sete proteínas. Nos neutrófilos em repouso, diferentes componentes enzimáticos estão localizados na membrana plasmática e no citoplasma. Em resposta aos estímulos ativadores, as proteínas citosólicas translocam-se para a membrana fagossômica, onde se reúnem e formam o complexo enzimático funcional. Assim, as ROS são produzidas dentro do fagolisossomo, onde podem atuar sobre as partículas ingeridas sem danificar a célula hospedeira. O $O_2^{\bullet}$ assim produzido é, então, convertido em peróxido de hidrogênio (H_2O_2), principalmente por dismutação espontânea, um processo de oxidação e redução simultâneas. A H_2O_2 não é capaz de destruir os microrganismos eficazmente sozinha. No entanto, os grânulos azurofílicos dos neutrófilos contêm a enzima *mieloperoxidase* (MPO) que, na presença de um haleto, tal como Cl^-, converte H_2O_2 em hipoclorito ($O_2^{\bullet}$), o ingrediente ativo do alvejante doméstico). Este último é um agente antimicrobiano potente que destrói os microrganismos por *halogenação* (na qual o haleto liga-se covalentemente aos constituintes celulares) ou por *oxidação* de proteínas e lipídeos (peroxidação lipídica). O sistema haleto H_2O_2-MPO é o sistema bactericida mais eficiente dos neutrófilos. No entanto, a deficiência hereditária da MPO causa apenas discreto aumento na suscetibilidade à infecção, o que ressalta a redundância dos mecanismos microbicidas leucocitários. O H_2O_2 também é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

convertido no radical hidroxila ($OH^•$), outro poderoso agente destrutivo. Conforme discutido no Capítulo 2, esses radicais livres derivados do oxigênio se ligam e modificam lipídeos celulares, proteínas e ácidos nucleicos, e assim destroem tanto células como os microrganismos.

Os radicais livres derivados do oxigênio podem ser liberados extracelularmente a partir dos leucócitos após a exposição aos microrganismos, quimiocinas e complexos antígeno-anticorpo, ou após um desafio fagocítico. Estas ROS estão envolvidas em danos teciduais que acompanham a inflamação.

Soro, fluidos teciduais e células hospedeiras possuem *mecanismos antioxidantes* que os protegem contra esses radicais livres derivados de oxigênio potencialmente nocivos. Estes antioxidantes são discutidos no Capítulo 2 e incluem (1) a enzima *superóxido dismutase*, que é encontrada ou pode ser ativada por vários tipos celulares; (2) *catalase*, que desintoxica o H_2O_2; e (3) *glutationa peroxidase*, outro poderoso desintoxicante do H_2O_2. A função dos radicais livres derivados de oxigênio em qualquer reação inflamatória depende do equilíbrio entre produção e inativação desses metabólitos pelas células e pelos tecidos.

Os defeitos genéticos na geração de ROS são a causa de uma doença de imunodeficiência chamada *doença granulomatosa crônica*, descrita no Capítulo 5.

Óxido Nítrico. O NO é um gás solúvel sintetizado a partir da arginina pela ação de óxido nítrico sintase (NOS) e também atua na morte microbiana. Existem três isoformas da NOS: endotelial (eNOS), neuronal (nNOS) e induzível (iNOS). A eNOS e a nNOS são constitutivamente expressas em baixos níveis e o NO gerado atua para manter o tônus vascular e como um neurotransmissor, respectivamente. A iNOS é o tipo envolvido na morte microbiana, é expressa quando macrófagos são ativados por citocinas (p. ex., IFN-γ) ou produtos microbianos, induzindo a produção de NO. Nos macrófagos, o NO reage com o superóxido ($O_2^{\bar{•}}$) para gerar o radical livre altamente reativo peroxinitrito ($ONOO^•$) (Fig. 3.7C). Estes radicais livres derivados do nitrogênio, semelhante às ROS, atacam e danificam os lipídeos, as proteínas e ácidos nucleicos de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

microrganismos e células hospedeiras.

Além da sua função microbicida, o NO produzido pelas células endoteliais relaxa o músculo liso vascular e promove vasodilatação. Não está claro ainda se esta ação do NO é uma função importante nas reações vasculares da inflamação aguda.

Enzimas dos Grânulos e Outras Proteínas. **Neutrófilos e monócitos contêm grânulos ricos em enzimas e proteínas antimicrobianas que degradam microrganismos e tecidos mortos e também são capazes de contribuir para a lesão tecidual.** Esses grânulos são ativamente secretados e então diferenciados dos lisossomos clássicos. Os neutrófilos possuem dois tipos principais de grânulos. Os grânulos *específicos* menores (ou secundários) contêm lisozima, colagenase, gelatinase, lactoferrina, ativador do plasminogênio, histaminase e fosfatase alcalina. Os grânulos *azurófilos* maiores (ou primários) contêm MPO, fatores bactericidas (como defensinas), hidrolases ácidas e várias proteases neutras (elastase, catepsina G, colagenases inespecíficas, proteinase 3). As vesículas fagocíticas contém material engolfado e podem se fundir aos grânulos (e aos lisossomos, como descrito anteriormente) e os materiais ingeridos são destruídos. Além disso, ambos os tipos de grânulos podem sofrer exocitose (degranulação) o que desencadeia a liberação extracelular do conteúdo dos grânulos.

Diferentes enzimas dos grânulos apresentam funções distintas. As *proteases ácidas* degradam bactérias e detritos dentro dos fagolisossomos, que são acidificados por bombas de prótons ligadas às membranas. As *proteases neutras* são capazes de degradar diferentes componentes extracelulares, como colágeno, membrana basal, fibrina, elastina e cartilagem, o que resulta na destruição tecidual que acompanha os processos inflamatórios. A elastase dos neutrófilos combate infecções por meio da degradação de fatores de virulência bacterianos. Macrófagos também contêm hidrolases ácidas, colagenase, elastase, fosfolipase e ativador de plasminogênio.

Por causa dos efeitos destrutivos das enzimas dos grânulos, a infiltração leucocitária inicial, se não for controlada, pode potencializar ainda mais a inflamação devido aos danos teciduais. No

******ebook converter DEMO Watermarks*******

entanto, essas proteases nocivas normalmente são controladas por um sistema de *antiproteases* no soro e nos fluidos teciduais. O primeiro deles é a α_1-antitripsina, que é o principal inibidor da elastase dos neutrófilos. A deficiência desses inibidores pode causar a ação sustentada das proteases de leucócitos, como ocorre nos casos de pacientes com deficiência de antitripsina α-1 (Cap. 13).

Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos

As armadilhas extracelulares dos neutrófilos (*neutrophil extracellular traps* – NETs) são redes fibrilares extracelulares que concentram substâncias antimicrobianas nos locais de infecção e impedem a disseminação dos microrganismos prendendo-os nas fibrilas. São produzidas por neutrófilos em resposta aos agentes infecciosos (principalmente bactérias e fungos) e mediadores inflamatórios (p. ex., quimiocinas, citocinas e proteínas do complemento). As NETs são formadas por uma trama viscosa de cromatina nuclear que liga e concentra proteínas granulares, tal como peptídeos e enzimas antimicrobianas (Fig. 3.8). As NETs proporcionam um mecanismo adicional para eliminar microrganismos que não envolve a fagocitose. No processo de formação das NETs, os núcleos dos neutrófilos são destruídos, o que desencadeia a morte das células, por vezes chamada NETose, representando uma forma distinta de morte celular que afeta os neutrófilos. As NETs também foram detectadas no sangue durante a sepse. A cromatina nuclear nas NETs, que inclui histonas e o DNA associado, pode ser uma fonte de antígenos nucleares nas doenças autoimunes sistêmicas, particularmente no lúpus, nas quais os indivíduos reagem contra o seu próprio DNA e nucleoproteínas (Cap. 5).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

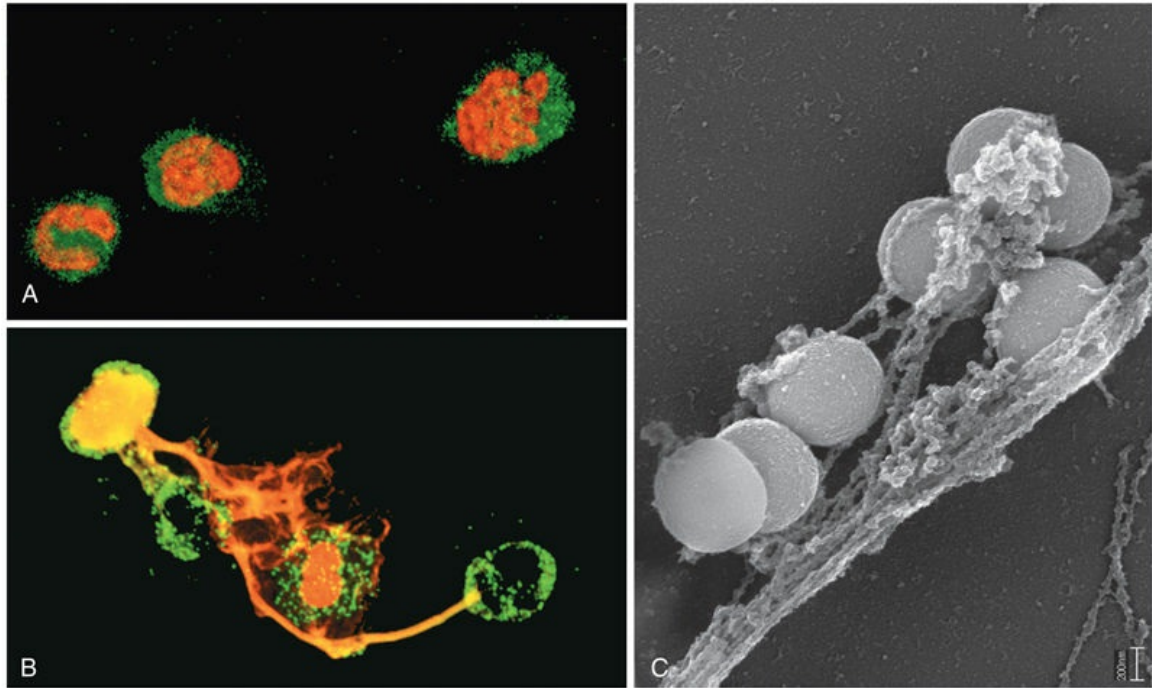



FIGURA 3.8 Armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NETs). (A) Neutrófilos saudáveis com núcleos corados em vermelho e citoplasma em verde. (B) Liberação de material nuclear de neutrófilos (observe que dois deles perderam os núcleos), formando armadilhas extracelulares. (C) Uma micrografia eletrônica de bactérias (estafilococos) presas nas NETs. (De Brinkmann V, Zychlinsky A: Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs, *Nat Rev Microbiol* 5:577, 2007, reproduzido com permissão.)

Lesão Tecidual Mediada por Leucócitos

Os leucócitos são importantes mediadores de lesão nas células e tecidos normais em várias circunstâncias:

- Como parte da reação normal de defesa contra microrganismos infecciosos, quando tecidos circunjacentes ao local da infecção sofrem danos colaterais. Em algumas infecções difíceis de erradicar, como a tuberculose e certas doenças virais como a hepatite, a resposta prolongada do hospedeiro contribui mais para a patologia do que o próprio microrganismo.
- Quando a resposta inflamatória é inadequadamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

direcionada contra os tecidos do hospedeiro, como em certas doenças autoimunes.

- Quando o hospedeiro "reage excessivamente" contra substâncias ambientais inofensivas, como nas doenças alérgicas, incluindo a asma e algumas reações a medicamentos.

Os danos são causados pelos leucócitos através da liberação de moléculas lesivas. O conteúdo potencialmente tóxico dos grânulos é liberado pelos leucócitos para o meio extracelular através de vários mecanismos. A secreção controlada do conteúdo dos grânulos após a degranulação é uma resposta normal dos leucócitos ativados. Se os fagócitos encontram materiais que não podem ser facilmente ingeridos, como imunocomplexos depositados em superfícies planas (p. ex., a membrana basal glomerular), a incapacidade dos leucócitos de circundar e ingerir estas substâncias ("fagocitose frustrada") desencadeia uma ativação ainda mais forte, levando à liberação de grandes quantidades de enzimas dos grânulos para o ambiente extracelular. Algumas substâncias fagocitadas, como o urato e os cristais de sílica, podem danificar a membrana do fagolisossomo e também podem liberar conteúdos prejudiciais.

Outras Respostas Funcionais dos Leucócitos Ativados

Além de eliminar microrganismos e células mortas, os leucócitos ativados desempenham outras funções na defesa do hospedeiro. Vale ressaltar que essas células, especialmente os macrófagos, produzem citocinas que podem amplificar ou limitar as reações inflamatórias, fatores de crescimento que estimulam a proliferação de células endoteliais e fibroblastos bem como a síntese de colágeno, e enzimas que remodelam o tecido conjuntivo. Por causa dessas atividades, os macrófagos apresentam papel central na orquestração da inflamação crônica e reparo dos tecidos após a inflamação diminuir. Essas funções dos macrófagos são discutidas mais adiante neste capítulo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Nesta discussão sobre inflamação aguda, enfatizamos a importância dos neutrófilos e dos macrófagos. No entanto, é evidente que alguns linfócitos T, que são células da imunidade adaptativa, também contribuem para inflamação aguda. As células mais importantes são aquelas que produzem a citocina IL-17 (chamada "células T_H17"), que serão discutidas em mais detalhes no Capítulo 5. A IL-17 induz a secreção de quimiocinas que recrutam outros leucócitos. Na ausência de uma resposta T_H17 efetiva, os indivíduos são suscetíveis a infecções fúngicas e bacterianas, e ao desenvolvimento de abscessos cutâneos denominados "abscessos frios", sem as características clássicas da inflamação aguda, como calor e vermelhidão.

Resolução da Resposta Inflamatória Aguda

Esse poderoso sistema de defesa do hospedeiro, com a capacidade inerente de causar lesão tecidual, precisa de controles rígidos para minimizar os danos. Em parte, a inflamação diminui após o agente agressor ser removido, simplesmente porque os mediadores de inflamação são produzidos em explosões rápidas, apenas enquanto o estímulo persiste, apresentam meia-vida curta e são degradados após a sua liberação. Os neutrófilos também apresentam meia-vida curta nos tecidos e morrem por apoptose em poucas horas, até um dia ou dois após deixarem o sangue. Além disso, à medida que a inflamação se desenvolve, o processo desencadeia vários sinais de parada, que interrompem ativamente a reação. Esses mecanismos ativos de término da reação incluem a troca do tipo de metabólito do ácido araquidônico produzido, de leucotrienos proinflamatórios para lipoxinas anti-inflamatórias (descritas mais adiante), e a liberação de citocinas anti-inflamatórias, fator transformador de crescimento β (TGF-β) e IL-10 a partir de macrófagos e outras células. Outros mecanismos de controle que foram demonstrados experimentalmente incluem os impulsos neurais (descarga colinérgica) que inibem a produção de TNF nos macrófagos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Ativação de leucócitos e remoção dos agentes agressores

- Os leucócitos podem eliminar microrganismos e células mortas por meio de fagocitose seguida de destruição nos fagolisossomos.
- A destruição é causada por radicais livres (ROS, NO) gerados nos leucócitos ativados e nas enzimas dos grânulos lisossômicos.
- Neutrófilos podem expulsar seu conteúdo nuclear para formar redes extracelulares que aprisionam e destroem microrganismos.
- As enzimas dos grânulos podem ser liberadas para o meio extracelular.
- Os mecanismos que funcionam para eliminar microrganismos e células mortas (que é a função fisiológica da inflamação) também são capazes de lesar tecidos normais (consequências patológicas da inflamação).
- Os mediadores anti-inflamatórios terminam a reação inflamatória aguda quando ela não é mais necessária.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Mediadores da inflamação

Os mediadores da inflamação são as substâncias que iniciam e regulam as reações inflamatórias. Embora o estudante possa ficar preocupado e achar a lista de mediadores assustadora (assim como os professores!), vale destacar que esse conhecimento tem sido usado para desenvolver um grande arsenal de agentes anti-inflamatórios que são usados diariamente por muitas pessoas e que incluem fármacos familiares como o ácido acetilsalicílico e o paracetamol. Os mediadores mais importantes da inflamação aguda são as aminas vasoativas, os produtos lipídicos (prostaglandinas e leucotrienos), as citocinas (incluindo quimiocinas) e os produtos da ativação do complemento (Tabela 3.5). Iniciaremos resumindo as propriedades gerais dos mediadores da inflamação e, em seguida, apresentaremos algumas das moléculas mais importantes.

- **Os mediadores podem ser produzidos pelas células no local da inflamação, ou podem circular no plasma como precursores inativos que são ativados no local da inflamação.** Os *mediadores derivados de células* costumam ser liberados a partir de grânulos intracelulares (p. ex., aminas) ou são sintetizados *de novo* em resposta a um estímulo (p. ex., prostaglandinas, leucotrienos e citocinas). **Os principais tipos de células que produzem mediadores de inflamação aguda são os macrófagos teciduais, as células dendríticas e os mastócitos,** mas plaquetas, neutrófilos, células endoteliais e a maioria dos epitélios também podem ser induzidos a elaborar alguns mediadores. Portanto, os mediadores derivados de células são importantes para reações contra a maioria dos agentes agressores nos tecidos. Os *mediadores derivados do plasma* (p. ex., proteínas do complemento) estão presentes na circulação sob a forma de precursores inativos que devem ser ativados, geralmente por uma série de clivagens proteolíticas para adquirir suas atividades biológicas. Eles são produzidos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

principalmente no fígado, são efetivos contra microrganismos circulantes e também podem ser recrutados para os tecidos.

- **Mediadores ativos são produzidos somente em resposta a várias moléculas que estimulam a inflamação, incluindo produtos microbianos e substâncias liberadas a partir de células necróticas.** Muitos desses estímulos incitam receptores e vias de sinalização bem-definidas, como descrito anteriormente. A exigência comum para microrganismos ou tecidos mortos agirem como estímulo inicial garante que a inflamação, em geral, seja desencadeada apenas quando e onde for necessária.
- **A maioria dos mediadores apresenta meia-vida curta.** Eles se decompõem rapidamente ou são inativados por enzimas, caso contrário, são eliminados ou inibidos. Existe um sistema de controle e equilíbrio que regula a ação dos mediadores. Esses mecanismos de controle serão discutidos juntamente com a classe do mediador.
- **Um mediador pode estimular a liberação de outros mediadores.** Por exemplo, os produtos da ativação do complemento estimulam a liberação de histamina, e a citocina TNF age sobre as células endoteliais estimulando a produção de outra citocina, a IL-1, e muitas quimiocinas. Os mediadores secundários também podem apresentar as mesmas ações dos mediadores iniciais, mas também podem exercer atividades diferentes e até opostas, proporcionando assim mecanismos para amplificar ou, em certas circunstâncias, neutralizar a ação inicial de um mediador.

Tabela 3.5

Principais Mediadores da Inflamação

Mediador	Fonte(s)	Ação
Histamina	Mastócitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, ativação endotelial
Prostaglandinas	Mastócitos, leucócitos	Vasodilatação, dor, febre
Leucotrienos	Mastócitos, leucócitos	Aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia, adesão e ativação de leucócitos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Citocinas (TNF, IL-1, IL-6)	Macrófagos, células endoteliais, mastócitos	Local: ativação endotelial (expressão de moléculas de adesão) Sistêmica: febre, anormalidades metabólicas, hipotensão (choque)
Quimiocinas	Leucócitos, macrófagos ativados	Quimiotaxia, ativação de leucócitos
Fator de ativação de plaquetas	Leucócitos, mastócitos	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, adesão de leucócitos, quimiotaxia, degranulação, *burst* oxidativo
Complemento	Plasma (produzido no fígado)	Ativação e quimiotaxia de leucócito, opsonização (complexo de ataque à membrana), vasodilatação (estimulação de mastócito)
Cininas	Plasma (produzido no fígado)	Aumento da permeabilidade vascular, contração do músculo liso, vasodilatação, dor

Aminas Vasoativas: Histamina e Serotonina

As duas principais aminas vasoativas, assim denominadas porque executam ações importantes nos vasos sanguíneos, são a *histamina* e a *serotonina*. São armazenadas como moléculas pré-formadas nas células e estão entre os primeiros mediadores a serem liberados durante a inflamação. As fontes mais ricas de histamina são os mastócitos, que normalmente estão presentes no tecido conjuntivo adjacente aos vasos sanguíneos. A histamina também é encontrada em basófilos do sangue e plaquetas. Ela é armazenada em grânulos nos mastócitos e liberada por degranulação em resposta a vários tipos de estímulos, incluindo (1) lesão física, tais como trauma, frio, calor ou por meio de mecanismos desconhecidos; (2) ligação de anticorpos aos mastócitos, que está na base das reações de hipersensibilidade imediata (alérgicas) (Cap. 5); e (3) produtos do complemento chamados *anafilatoxinas* (C3a e C5a), descritos mais adiante. Os anticorpos e os produtos do complemento ligam-se a receptores específicos nos mastócitos e ativam as vias de sinalização que induzem a degranulação rápida. Os neuropeptídeos (p. ex., substância P) e citocinas (IL-1, IL-8) também podem desencadear a liberação de histamina.

A histamina provoca a dilatação das arteríolas e aumenta a permeabilidade das vênulas. A histamina é considerada o principal mediador da fase transitória imediata de aumento da permeabilidade vascular, produzindo lacunas interendoteliais nas vênulas pós-capilares, como discutido anteriormente. Os seus efeitos vasoativos são mediados principalmente através da ligação a receptores,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

denominados receptores H_1, em células endoteliais microvasculares. Os fármacos anti-histamínicos que são comumente utilizados para tratar algumas reações inflamatórias, como alergias, são antagonistas do receptor H_1 e se ligam e bloqueiam o receptor. A histamina também causa contração de alguns músculos lisos, mas os leucotrienos, descritos posteriormente, são muito mais potentes e relevantes como causa de espasmos dos músculos brônquicos, por exemplo, na asma.

A serotonina (5-hidroxitriptamina) é um mediador vasoativo pré-formado presente nas plaquetas e em certas células neuroendócrinas, como no trato gastrointestinal e nos mastócitos em roedores, mas não nos seres humanos. Sua função principal é a de neurotransmissor no trato gastrointestinal. Também é um vasoconstritor, mas a importância desta ação na inflamação ainda não está clara.

Metabólitos do Ácido Araquidônico

Os mediadores lipídicos *prostaglandinas* e *leucotrienos* são produzidos a partir do ácido araquidônico presente em fosfolipídeos da membrana e estimulam reações vasculares e celulares na inflamação aguda. O ácido araquidônico é um ácido graxo poli-insaturado de 20 carbonos derivado da dieta ou da conversão do ácido graxo essencial ácido linoleico. A maior parte do ácido araquidônico celular é esterificado e incorporado aos fosfolipídeos da membrana. Estímulos mecânicos, químicos e físicos ou outros mediadores (p. ex., C5a) desencadeiam a liberação de ácido araquidônico a partir das membranas por meio da ativação de fosfolipases celulares, principalmente a fosfolipase A_2. Uma vez liberado da membrana, o ácido araquidônico é rapidamente convertido em mediadores bioativos. Tais mediadores, também chamados *eicosanoides* (porque são derivados de ácidos graxos de 20-carbonos; do grego, *eicosa*, = 20), são sintetizados por duas principais classes de enzimas: cicloxigenases (que geram prostaglandinas) e lipoxigenases (que produzem leucotrienos e lipoxinas) (Fig. 3.9). Os eicosanoides se ligam aos receptores acoplados à proteína G em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

muitos tipos celulares e podem mediar praticamente todos as etapas da inflamação (Tabela 3.6).

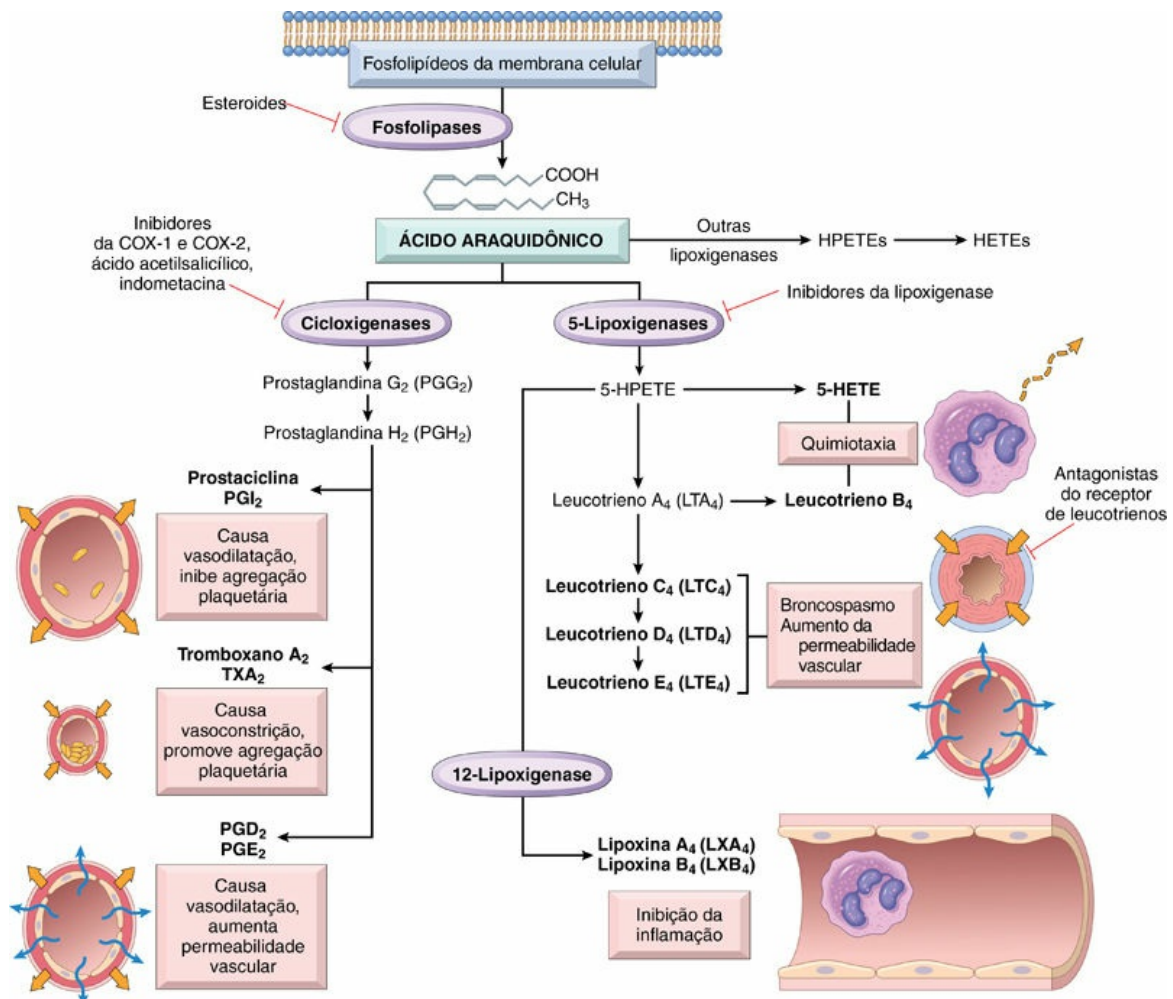



FIGURA 3.9 Produção de metabólitos do AA e sua função na inflamação. Os antagonistas clinicamente úteis das diferentes enzimas e receptores estão indicados em vermelho. Os antagonistas do receptor de leucotrieno inibem todas as ações dos leucotrienos e são utilizados na prática clínica para o tratamento da asma, como mostrado. *COX-1*, *COX*-2, inibidores de cicloxigenase 1 e 2; *HETE*, ácido hidroxi-eicosatetraenoico; *HPETE*, ácido hidro-peroxi-eicosatetraenoico.

Tabela 3.6

Principais Ações dos Metabólitos do Ácido Araquidônico na Inflamação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Ação	Eicosanoide
Vasodilatação	Prostaglandinas PGI_2 (prostaciclina), PGE_1, PGE_2, PGD_2
Vasoconstrição	Tromboxano A2, leucotrienos C_4, D_4, E_4
Aumento da permeabilidade vascular	Leucotrienos C_4, D_4, E_4
Quimiotaxia, aderência de leucócitos	Leucotrieno B_4
Contração do músculo liso	Prostaglandinas PGC4, PGD4, PGE4

Prostaglandinas

As *prostaglandinas* (PGs) são produzidas por mastócitos, macrófagos, células endoteliais e muitos outros tipos celulares, e estão envolvidas nas reações vasculares e sistêmicas da inflamação. São geradas pelas ações de duas *cicloxigenases* chamadas COX-1 e COX-2. A COX-1 é produzida em resposta a estímulos inflamatórios e também é expressa constitutivamente na maioria dos tecidos, onde pode desempenhar uma função homeostática (p. ex., equilíbrio de líquidos e eletrólitos nos rins, citoproteção no trato gastrointestinal). Em contraste, a COX-2 é induzida por estímulos inflamatórios e, portanto, gera as PGs que estão envolvidas nas reações inflamatórias, mas apresenta baixa concentração ou está ausente na maioria dos tecidos normais.

As prostaglandinas são denominadas de acordo com suas características estruturais codificadas por uma letra (p. ex., PGD, PGE, PGF, PGG e PGH) e um número (p. ex., 1, 2), que indica o número de ligações duplas no composto. As prostaglandinas mais importantes na inflamação são PGE_2, PGD_2, PGF_{2a}, PGI_2 (prostaciclina) e TXA_2 (tromboxano A_2), cada uma delas se origina a partir da ação de uma enzima específica em um intermediário na via. Algumas dessas enzimas estão restritas a um tecido, assim como sua função.

- A PGD_2 é a principal prostaglandina produzida por mastócitos; juntamente com a PGE_2 (mais amplamente distribuída), causa vasodilatação e aumenta a permeabilidade das vênulas pós-capilares, potencializando assim a exsudação e o edema resultante. A PGD_2 também é um agente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

quimiotático para neutrófilos.

- As plaquetas contêm a enzima tromboxano sintase, que é responsável por sintetizar o TXA_2, o principal eicosanoide das plaquetas. O TXA_2 é um potente agente agregante de plaquetas e vasoconstritor, e por isso promove a trombose.
- Em contraste, o endotélio vascular contém prostaciclina sintase, responsável pela formação da prostaciclina (PGI_2) e seu produto final estável PGF_{1a}. A prostaciclina é um potente vasodilatador e potente inibidor da agregação plaquetária e, portanto, serve para prevenir a formação de trombos em células endoteliais normais. Um desequilíbrio entre tromboxano e prostaciclina tem sido descrito como um fator envolvido na trombose da artéria coronária e artéria cerebral (Cap. 4).
- Além dos seus efeitos locais, as prostaglandinas estão envolvidas na patogenia da *dor* e da *febre*, duas manifestações sistêmicas comuns de inflamação. A PGE_2 torna a pele hipersensível a estímulos dolorosos e causa febre durante infecções (descrito mais adiante).

Leucotrienos

Os *leucotrienos* são produzidos por leucócitos e mastócitos por meio da ação da lipoxigenase e estão envolvidos nas reações vasculares e dos músculos lisos e no recrutamento de leucócitos. A síntese de leucotrienos envolve múltiplas etapas, a primeira delas gera o leucotrieno A_4 (LTA_4), que, por sua vez, origina o LTB_4 ou o LTC_4. O LTB_4 é produzido por neutrófilos e alguns macrófagos, e constitui um potente agente quimiotático e ativador de neutrófilos, causando agregação e adesão das células ao endotélio venular, geração de ROS e liberação de enzimas lisossômicas. O leucotrieno LTC_4 contendo cisteinil e seus metabólitos, LTD_4 e LTE_4, são produzidos principalmente em mastócitos e causam vasoconstricção intensa, broncospasmo (importante na asma) e aumento da permeabilidade

******ebook converter DEMO Watermarks*******

das vênulas.

Lipoxinas

As *lipoxinas* também são geradas a partir do ácido araquidônico pela via da lipoxigenase, mas, ao contrário das prostaglandinas e dos leucotrienos, as lipoxinas suprimem a inflamação inibindo o recrutamento de leucócitos. Elas inibem a quimiotaxia dos neutrófilos e a sua adesão ao endotélio. Elas também são peculiares, pois são necessárias duas populações celulares para a biossíntese transcelular desses mediadores. Os leucócitos, particularmente os neutrófilos, produzem intermediários durante a síntese de lipoxina, e estes são convertidos a lipoxinas pelas plaquetas que interagem com os leucócitos.

Inibidores Farmacológicos de Prostaglandinas e Leucotrienos

A importância dos eicosanoides na inflamação tem impulsionado tentativas de desenvolvimento de medicamentos que inibam sua produção ou sua ação e, dessa forma, suprimir a inflamação. Esses medicamentos anti-inflamatórios incluem:

- **Inibidores da cicloxigenase** incluem o ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como o ibuprofeno. Eles inibem a COX-1 e a COX-2 e assim bloqueiam toda a síntese de prostaglandina (por isso a sua eficácia no tratamento da dor e da febre); o ácido acetilsalicílico atua na inibição irreversível das cicloxigenases. Os inibidores seletivos da COX-2 constituem uma classe mais recente de medicamentos que são 200 a 300 vezes mais potentes no bloqueio da COX-2 do que no bloqueio da COX-1. Houve grande interesse na COX-2 como alvo terapêutico por causa da possibilidade de a COX-1 ser responsável pela produção de prostaglandinas envolvidas tanto na inflamação quanto em funções fisiológicas, como a proteção das células

******ebook converter DEMO Watermarks*******

epiteliais gástricas de lesões induzidas por ácidos, enquanto a COX-2 gera prostaglandinas que estão envolvidas apenas na inflamação. Se esta ideia estiver correta, os inibidores seletivos da COX-2 devem ser anti-inflamatórios que não apresentam a toxicidade dos inibidores não seletivos, como a ulceração gástrica. No entanto, essas diferenças não são absolutas, pois a COX-2 também parece desempenhar algum papel na homeostase normal. Além disso, os inibidores seletivos da COX-2 podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares, possivelmente porque prejudicam a produção endotelial de prostaciclina (PGI_2), que previne a trombose, deixando intacta a produção plaquetária, mediada por COX-1, de TXA_2, o que induz agregação plaquetária. Assim, a inibição seletiva da COX-2 pode alterar o equilíbrio favorecendo a trombose vascular, especialmente quando combinada a outros fatores que aumentam o risco de trombose. Assim, esses fármacos devem ser usados em indivíduos que não apresentam fatores de risco para doenças cardiovasculares e quando seus benefícios superam seus riscos.

- **Inibidores de lipoxigenase**. A 5-lipoxigenase não é afetada por AINEs e muitos novos inibidores desta via enzimática foram desenvolvidos. Os agentes farmacológicos que inibem a produção de leucotrienos (p. ex., zileuton) são úteis no tratamento da asma.
- Os **corticosteroides** são agentes anti-inflamatórios de amplo espectro que reduzem a transcrição de genes que codificam a COX-2, a fosfolipase A_2, citocinas pró-inflamatórias (p. ex., IL-1 e TNF) e iNOS.
- Os **antagonistas dos receptores de leucotrienos** bloqueiam os receptores de leucotrienos e impedem a sua ação. Estes fármacos (p. ex., montelucaste) são úteis no tratamento da asma.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Citocinas e Quimiocinas

As citocinas são proteínas secretadas por muitos tipos celulares (principalmente linfócitos ativados, macrófagos e células dendríticas, mas também por células endoteliais, células epiteliais e do tecido conjuntivo) que medeiam e regulam reações imunes e inflamatórias. Por convenção, os fatores de crescimento que atuam sobre as células epiteliais e mesenquimais não estão agrupados como citocinas. As propriedades e funções gerais das citocinas são discutidas no Capítulo 5. Neste capítulo, as citocinas envolvidas na inflamação aguda serão revisadas (Tabela 3.7).

Tabela 3.7

Citocinas na Inflamação

Citocina	Fonte Principal	Ações Principais na Inflamação
Na Inflamação Aguda		
TNF	Macrófagos, mastócitos, linfócitos T	Estimula a expressão de moléculas de adesão endotelial e secreção de outras citocinas; efeitos sistêmicos
IL-1	Macrófagos, células endoteliais, algumas células epiteliais	Semelhante ao TNF, função preponderante na febre
IL-6	Macrófagos, outras células	Efeitos sistêmicos (resposta de fase aguda)
Quimiocinas	Macrófagos, células endoteliais, linfócitos T, mastócitos e outros tipos celulares	Recrutamento de leucócitos para os locais de inflamação; migração de células nos tecidos normais
IL-17	Linfócitos T	Recrutamento de neutrófilos e monócitos
Na Inflamação Crônica		
IL-12	Células dendríticas, macrófagos	Aumento da produção de IFN-γ
IFN- γ	Linfócitos T, células NK	Ativação de macrófagos (aumento da capacidade de eliminar microrganismos e células tumorais)
IL-17	Linfócitos T	Recrutamento de neutrófilos e monócitos

As citocinas mais importantes envolvidas nas reações inflamatórias estão listadas. Muitas outras citocinas podem exercer papéis menos relevantes na inflamação. Há ainda considerável sobreposição entre as citocinas envolvidas na inflamação aguda e crônica.

Especificamente, todas as citocinas listadas na inflamação aguda podem também contribuir nas reações inflamatórias crônicas.

IFN- γ, Interferon- γ; *IL-1*, interleucina 1; *NK*, *natural killer*; *TNF*, fator de necrose tumoral.

Fator de Necrose Tumoral e Interleucina-1

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O TNF e a IL-1 desempenham papéis críticos no recrutamento de leucócitos, na promoção da adesão ao endotélio e migração através dos vasos. Os macrófagos ativados e as células dendríticas, principalmente, produzem essas citocinas; o TNF também é produzido por linfócitos T e mastócitos, e algumas células epiteliais também produzem IL-1. Produtos microbianos, corpos estranhos, células necróticas e vários outros estímulos inflamatórios podem desencadear a secreção de TNF e IL-1. A produção de TNF é induzida por sinais através de TLRs e outros sensores microbianos, e a síntese de IL-1 é estimulada pelos mesmos sinais, mas a geração da forma biologicamente ativa desta citocina é dependente do inflamassomo, já descrito anteriormente.

As ações do TNF e da IL-1 contribuem para as reações locais e sistêmicas da inflamação (Fig. 3.10). As funções mais importantes dessas citocinas na inflamação são:

- **Ativação endotelial.** Tanto o TNF como a IL-1 atuam no endotélio para induzir um espectro de alterações denominadas *ativação endotelial*. Essas mudanças incluem o aumento da expressão de moléculas de adesão endotelial, principalmente E- e P-selectinas e ligantes para integrinas leucocitárias; aumento da produção de vários mediadores, incluindo outras citocinas e quimiocinas, e eicosanoides; e aumento da atividade procoagulante do endotélio.
- **Ativação de leucócitos e outras células.** O TNF aumenta a resposta dos neutrófilos a outros estímulos, como uma endotoxina bacteriana, e estimula a atividade microbicida dos macrófagos. A IL-1 ativa fibroblastos para sintetizar colágeno e estimula a proliferação de células sinoviais e outras células mesenquimais. IL-1 e IL-6 também estimulam a geração de um subconjunto de células T auxiliares $CD4^+$ chamadas células T_H17, descritas posteriormente no Capítulo 5.
- **Resposta sistêmica de fase aguda.** IL-1 e TNF (bem como IL-6) induzem as respostas sistêmicas de fase aguda associadas à infecção ou lesão, incluindo a febre (descrita mais adiante).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Eles também estão envolvidos na patogenia da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (*systemic inflammatory response syndrome* – SIRS), resultante de infecção bacteriana disseminada (sepse) e outras condições graves, descritas posteriormente.

- O TNF regula o equilíbrio energético por meio da promoção do catabolismo lipídico e proteico e pela supressão do apetite. Portanto, a produção sustentada de TNF contribui para a *caquexia*, um estado patológico caracterizado por perda de peso, atrofia muscular e anorexia que acompanha algumas infecções crônicas e cânceres.

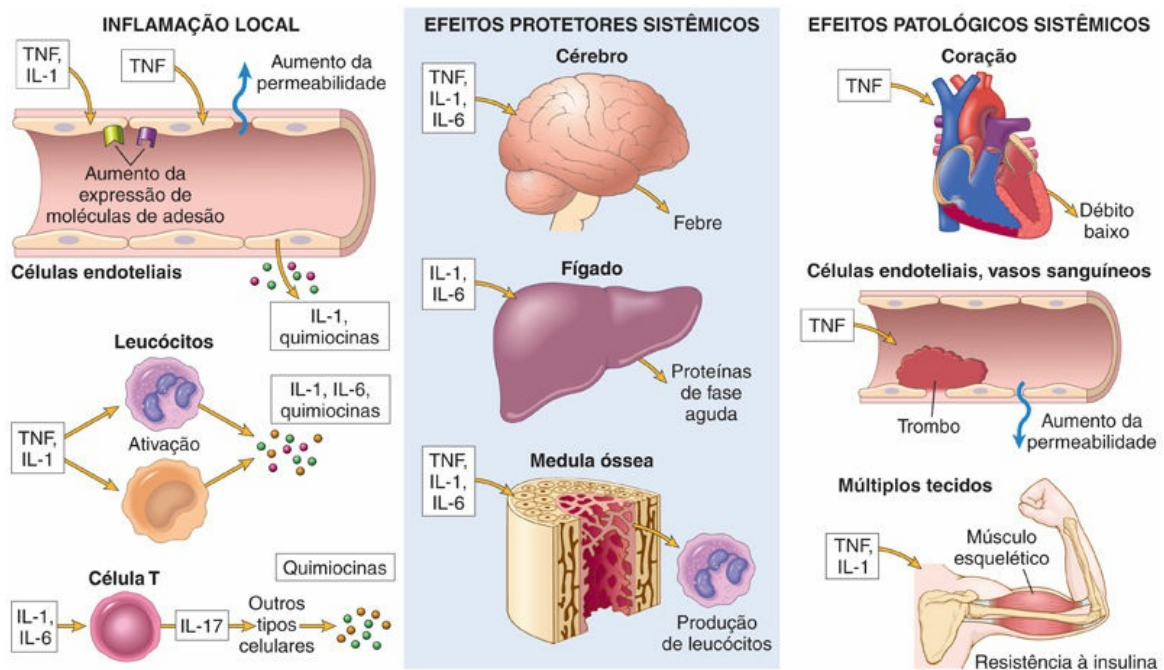



FIGURA 3.10 Principais funções das citocinas na inflamação aguda. *PDGF*, fator de crescimento derivado de plaquetas; *PGE*, prostaglandina E; *PGI*, prostaglandina I.

Conforme mencionado anteriormente, **os antagonistas de TNF têm sido notavelmente eficazes no tratamento de doenças inflamatórias crônicas**, particularmente artrite reumatoide, psoríase e alguns tipos de doença intestinal inflamatória. Uma complicação desta terapia é o aumento da suscetibilidade à infecção por micobactérias, resultado da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

capacidade reduzida dos macrófagos de eliminar microrganismos intracelulares. Embora muitas das ações do TNF e da IL-1 estejam sobrepostas, os antagonistas de IL-1 não são tão efetivos, por razões que permanecem obscuras. Além disso, bloquear a citocina não tem efeito sobre o resultado da sepse, talvez porque outras citocinas contribuam para esta reação inflamatória sistêmica grave.

Quimiocinas

As quimiocinas constituem uma família de proteínas pequenas (8-10 kD) que atuam principalmente como quimiotáticos para tipos específicos de leucócitos. Foram identificadas cerca de 40 quimiocinas diferentes e 20 receptores diferentes para quimiocinas. Elas são classificadas em quatro grupos principais, de acordo com o arranjo dos resíduos de cisteína (C) nas proteínas:

- As *quimiocinas C-X-C* apresentam um resíduo de aminoácido que separa as duas primeiras das quatro cisteínas conservadas. Essas quimiocinas atuam principalmente em neutrófilos. A IL-8 (atualmente chamada CXCL8) é típica deste grupo. É secretada por macrófagos ativados, células endoteliais e outros tipos celulares, e causa ativação e quimiotaxia de neutrófilos, com atividade limitada em monócitos e eosinófilos. Os seus indutores mais importantes são os produtos microbianos e as citocinas, principalmente IL-1 e TNF.
- As *quimiocinas C-C* apresentam os dois primeiros resíduos de cisteína adjacentes conservados. As quimiocinas CC, que incluem a proteína quimiotática de monócitos (MCP-1, CCL2), a eotaxina (CCL11) e a proteína inflamatória de macrófagos-1α (MIP-1 α, CCL3), atuam principalmente como agentes quimiotáticos para monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos. Embora a maioria das quimiocinas desta classe tenha ações sobrepostas, a eotaxina recruta seletivamente eosinófilos.
- As *quimiocinas C* não possuem a primeira e a terceira das

******ebook converter DEMO Watermarks*******

quatro cisteínas conservadas. As quimiocinas C (p. ex., linfotactina, XCL1) são relativamente específicas para linfócitos.

- As *quimiocinas CX_3C* contêm três aminoácidos entre as duas primeiras cisteínas. O único membro conhecido desta classe é chamado *fractalkine* (CX_3CL1). Esta quimiocina existe sob duas formas: uma proteína celular ligada à superfície de células endoteliais, induzidas por citocinas inflamatórias, que promove a forte adesão de monócitos e células T; e uma forma solúvel, derivada da proteólise da proteína ligada à membrana, que apresenta uma potente atividade quimiotática para as mesmas células.

As quimiocinas medeiam suas atividades por meio de ligação aos receptores acoplados à proteína G transmembrana sete. Esses receptores geralmente exibem especificidades de ligantes sobrepostas, e os leucócitos costumam expressar múltiplos receptores. Conforme discutido no Capítulo 5, certos receptores de quimiocinas (CXCR4, CCR5) atuam como correceptores de uma glicoproteína do envelope viral do vírus da imunodeficiência humana (HIV), agente causador da AIDS e, portanto, estão envolvidos na ligação e entrada do vírus nas células. As quimiocinas se ligam aos proteoglicanos e são exibidas em altas concentrações na superfície das células endoteliais e na matriz extracelular. Elas exercem duas funções principais:

- **Inflamação aguda.** A maioria das quimiocinas estimula a adesão do leucócito ao endotélio atuando nos leucócitos para aumentar a afinidade das integrinas e também servem como agentes quimiotáticos, guiando os leucócitos para locais de infecção ou lesão tecidual. Como medeiam algumas etapas da reação inflamatória, às vezes são chamadas *quimiocinas inflamatórias*. Sua produção é induzida por microrganismos e outros estímulos.
- **Manutenção da arquitetura do tecido.** Algumas quimiocinas são produzidas constitutivamente pelas células estromais nos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tecidos e às vezes são chamadas *quimiocinas homeostáticas*. Estas organizam vários tipos celulares em diferentes regiões anatômicas dos tecidos, como os linfócitos T e B em áreas distintas do baço e dos linfonodos (Cap. 5).

Embora o papel das quimiocinas na inflamação esteja bem estabelecido, tem sido difícil desenvolver antagonistas de quimiocinas que suprimam a inflamação, talvez por causa da redundância das funções dessas proteínas.

Outras Citocinas na Inflamação Aguda

A lista de citocinas envolvidas na inflamação é enorme e cresce constantemente. Além daquelas descritas anteriormente, duas de considerável interesse são a IL-6, produzida por macrófagos e outras células, e que está envolvida em reações locais e sistêmicas, e a IL-17, produzida principalmente por linfócitos T e promove o recrutamento de neutrófilos. Os antagonistas dos receptores de IL-6 são utilizados no tratamento da artrite reumatoide e os antagonistas da IL-17 são muito eficazes na psoríase e outras doenças inflamatórias. O interferon tipo I, cuja função normal é inibir a replicação viral, contribui para algumas das manifestações sistêmicas da inflamação. As citocinas também desempenham funções fundamentais na inflamação crônica; estas são descritas mais adiante no capítulo.

Sistema Complemento

O sistema complemento é uma coleção de proteínas solúveis e seus receptores de membrana funcionam principalmente na defesa do hospedeiro contra microrganismos e reações inflamatórias patológicas. Existem mais de 20 proteínas do complemento e algumas delas são numeradas de C1 a C9. Essas proteínas estão envolvidas nos processos da imunidade inata e adaptativa na defesa contra patógenos microbianos. No processo de ativação do complemento, são elaborados vários produtos da clivagem de proteínas do complemento que causam aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

opsonização. A ativação e as funções do complemento estão ilustradas na Figura 3.11.

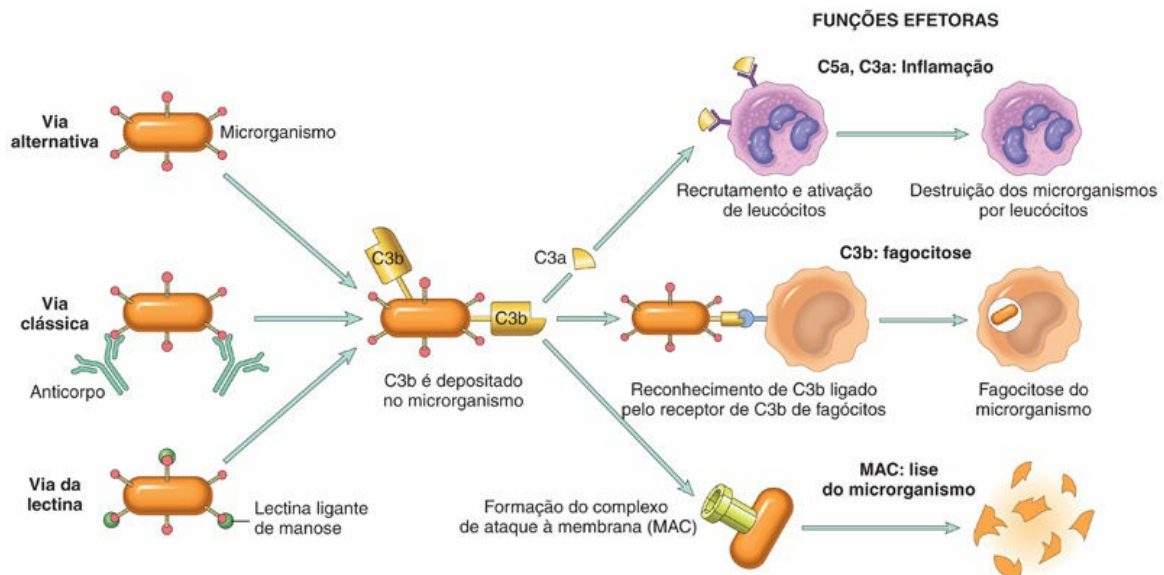



FIGURA 3.11 Ativação e funções do sistema complemento. A ativação do complemento por diferentes vias desencadeia a clivagem de C3. As funções do sistema complemento são mediadas pelos produtos de degradação de C3 e outras proteínas do complemento, e pelo complexo de ataque à membrana (MAC).

As proteínas do complemento estão presentes sob formas inativas no plasma e muitas delas são ativadas e se tornam enzimas proteolíticas que degradam outras proteínas do complemento, formando assim uma cascata enzimática capaz de amplificação. A etapa crítica na ativação do complemento é a proteólise do terceiro componente (e mais abundante), C3.

A clivagem do C3 pode ocorrer por uma entre as três vias seguintes:

- A *via clássica,* que é desencadeada pela fixação de C1 ao anticorpo (IgM ou IgG) que se combinou ao antígeno.
- A *via alternativa*, que pode ser desencadeada por moléculas de superfície microbiana (p. ex., endotoxina ou LPS), polissacarídeos complexos e outras substâncias, na ausência

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do anticorpo.

- A *via da lectina*, na qual a lectina ligante de manose plasmática liga-se a carboidratos em microrganismos e ativa C1diretamente.

Todas as três vias de ativação do complemento levam à formação de uma enzima chamada *C3 convertase*, que divide C3 em dois fragmentos funcionalmente distintos, C3a e C3b. C3a é liberado e C3b torna-se covalentemente ligado à célula ou molécula onde o complemento está sendo ativado. Mais C3b então se liga aos fragmentos gerados anteriormente para formar a *C5 convertase*, que cliva C5 para liberar C5a e deixa C5b aderido à superfície celular. O C5b liga os componentes tardios (C6-C9), culminando na formação do complexo de ataque à membrana (MAC, composto por múltiplas moléculas C9). A atividade enzimática das proteínas do complemento fornece uma amplificação tão intensa que milhões de moléculas de C3b podem se depositar na superfície de um microrganismo dentro de 2 ou 3 minutos!

O sistema complemento apresenta três funções principais (Fig. 3.11):

- **Inflamação.** *C5a* e, em menor grau, *C4a* e *C3a*, são produtos da clivagem dos componentes correspondentes do complemento que estimulam a liberação de histamina a partir de mastócitos e assim aumentam a permeabilidade vascular e causam vasodilatação. São chamados *anafilatoxinas* porque exercem efeitos semelhantes aos dos mediadores de mastócitos que estão envolvidos na reação chamada *anafilaxia* (Cap. 5). C5a também é um agente quimiotático para neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos. Além disso, C5a ativa a via da lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico em neutrófilos e monócitos, causando a liberação de mais mediadores inflamatórios.
- **Opsonização e fagocitose.** *C3b* e seu produto de clivagem *iC3b* (C3b inativo), quando fixados à parede celular microbiana,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

atuam como opsoninas e promovem a fagocitose por neutrófilos e macrófagos, que possuem receptores de superfície celular para esses fragmentos do complemento.

- **Lise celular.** A deposição de MAC nas células cria poros na membrana celular, tornando as células permeáveis a água e íons, o que resulta na sua morte osmótica (lise). Esta função do complemento é importante principalmente para a morte de microrganismos com parede celular delgada, como a bactéria *Neisseria*. Assim, a deficiência dos componentes terminais do complemento predispõe a infecções por meningococos e gonococos de espécies de *Neisseria*. Em pacientes com deficiências do complemento, esses microrganismos podem causar infecções disseminadas graves.

A ativação do complemento é estreitamente controlada por proteínas reguladoras circulantes e associadas às células. Diferentes proteínas reguladoras inibem a produção de fragmentos ativos do complemento ou removem fragmentos que se depositam nas células. Estes reguladores são expressos nas células hospedeiras normais e evitam que os tecidos saudáveis sejam lesados nos locais de ativação do complemento. As proteínas reguladoras podem ser superadas quando grandes quantidades de complemento são depositadas nas células hospedeiras e nos tecidos, como ocorre nas doenças autoimunes, nas quais os indivíduos produzem anticorpos de fixação do complemento contra seus próprios antígenos celulares e tecidos (Cap. 5). As proteínas reguladoras mais importantes são:

- O **inibidor C1** bloqueia a ativação de C1, a primeira proteína da via clássica do complemento. A deficiência hereditária deste inibidor é a causa do *angioedema hereditário*.
- O **fator de aceleração do decaimento (DAF – decay accelerating factor) e CD59** são duas proteínas que estão ligadas às membranas plasmáticas por uma âncora de glicofosfatidil (GPI). O DAF previne a formação das C3 convertases e CD59 inibe a formação do MAC. A deficiência

******ebook converter DEMO Watermarks*******

adquirida da enzima que cria âncoras GPI leva à deficiência desses reguladores e à ativação excessiva do complemento e lise de eritrócitos (sensíveis à lise celular mediada pelo complemento). Isso origina uma doença chamada *hemoglobinúria paroxística noturna (PNH)* (Cap. 12).

- Outras proteínas reguladoras do complemento clivam proteoliticamente os componentes ativos do complemento. Por exemplo, o Fator H é uma proteína plasmática que serve como cofator para a proteólise da C3 convertase; sua deficiência resulta na ativação excessiva do complemento. As mutações no Fator H estão associadas a uma doença renal denominada síndrome hemolítico-urêmica (Cap. 14), bem como ao aumento da permeabilidade dos vasos da retina na degeneração macular úmida do olho.

O sistema complemento contribui para a doença de várias maneiras. A ativação do complemento por anticorpos ou complexos antígeno-anticorpo depositados nas células e tecidos hospedeiros é um importante mecanismo de lesão celular e tecidual (Cap. 5). As deficiências herdadas das proteínas do complemento causam maior suscetibilidade às infecções e, como mencionado anteriormente, as deficiências das proteínas reguladoras causam vários tipos de distúrbios.

Outros Mediadores de Inflamação

Fator Ativador de Plaquetas

O fator ativador de plaquetas (PAF) é um mediador derivado de fosfolipídeos que foi descoberto como um fator causador de agregação plaquetária, mas atualmente é conhecido por ter múltiplos efeitos inflamatórios. Vários tipos celulares, incluindo as próprias plaquetas, basófilos, mastócitos, neutrófilos, macrófagos e células endoteliais podem elaborar PAF. Além da agregação plaquetária, o PAF causa vasoconstrição e broncoconstrição e, em baixas concentrações, induz vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Apesar dessas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ações documentadas, os ensaios com antagonistas de PAF em várias condições inflamatórias foram decepcionantes.

Produtos da Coagulação

Estudos realizados há mais de 50 anos sugeriram que a inibição da coagulação reduziria a reação inflamatória associada a alguns microrganismos, construindo a ideia de que a coagulação e a inflamação seriam processos vinculados. Este conceito foi apoiado pela descoberta de receptores ativados por protease (PARs), que são ativados pela trombina (protease que cliva o fibrinogênio para produção do coágulo de fibrina). Os PARs são expressos em leucócitos, sugerindo uma função na inflamação, mas seu papel mais evidente é nas plaquetas, nas quais a ativação pela trombina de um PAR, conhecido como receptor de trombina, é um potente gatilho para agregação plaquetária durante o processo de formação de coágulos (Cap. 4). De fato, é difícil dissociar a coagulação da inflamação, porque praticamente todas as formas de lesão tecidual que levam à coagulação também induzem inflamação, e esta causa alterações nas células endoteliais que aumentam a probabilidade de um processo de coagulação anormal (como trombose, descrita no Cap. 4). Ainda não está estabelecido se os produtos da coagulação, *per se*, apresentam um papel significativo na estimulação da inflamação.

Cininas

As cininas são peptídeos vasoativos derivados de proteínas plasmáticas, chamadas cininogênios, que sofrem a ação de proteases específicas chamadas calicreínas. A enzima calicreína cliva um precursor da glicoproteína plasmática, um cininogênio de alto peso molecular, para produzir *bradicinina*. **A bradicinina aumenta a permeabilidade vascular e provoca contração do músculo liso, dilatação dos vasos sanguíneos e dor quando injetada na pele.** Esses efeitos são semelhantes aos da histamina. A ação da bradicinina é de curta duração, porque é rapidamente inativada por uma enzima chamada cininase. A bradicinina foi descrita como mediadora de algumas formas de reação alérgica, como a anafilaxia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neuropeptídeos

Os neuropeptídeos são secretados por nervos sensoriais e vários leucócitos e podem desempenhar papel na iniciação e regulação das respostas inflamatórias. Estes pequenos peptídeos, incluindo a substância P e a neurocinina A, são produzidos no sistema nervoso central e periférico. As fibras nervosas contendo a substância P são proeminentes no pulmão e no trato gastrointestinal. A substância P apresenta muitas funções biológicas, incluindo a transmissão de sinais de dor, regulação da pressão sanguínea, estimulação da secreção hormonal por células endócrinas e aumento da permeabilidade vascular.

Quando Lewis descobriu o papel da histamina na inflamação, um mediador era considerado suficiente. Hoje, estamos esmiuçando isso. Ainda assim, neste grande compêndio, é provável que poucos mediadores sejam os mais importantes para as reações da inflamação aguda *in vivo*, e estes estão resumidos na Tabela 3.8. Esta lista é compilada, em parte, a partir dos efeitos anti-inflamatórios observados dos antagonistas a essas moléculas, o que destaca a importância da biologia básica na prática da medicina. A redundância dos mediadores e suas ações garantem que esta resposta protetora permaneça robusta e não seja prontamente subvertida.

Tabela 3.8

Função dos Mediadores em Diferentes Reações da Inflamação

Reação na Inflamação	Principais Mediadores
Vasodilatação	Histamina Prostaglandinas
Aumento da permeabilidade vascular	Histamina C3a e C5a (por liberação de aminas vasoativas de mastócitos, outras células) Bradicinina Leucotrienos C_4, D_4, E_4
Quimiotaxia, recrutamento e ativação de leucócitos	TNF, IL-1 Quimiocinas C3a, C5a Leucotrieno B_4
Febre	IL-1, TNF Prostaglandinas
Dor	Prostaglandinas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

	Bradicinina
Lesão tecidual	Enzimas lisossômicas dos leucócitos Espécies reativas do oxigênio

Resumo

Ações dos principais mediadores da inflamação

- Aminas vasoativas, principalmente histamina: vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular.
- Metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos): existem várias formas e estão envolvidos nas reações vasculares, quimiotaxia de leucócitos e outras reações de inflamação; antagonizados por lipoxinas.
- Citocinas: proteínas produzidas por vários tipos celulares; geralmente apresentam atuação de curto alcance; medeiam múltiplos efeitos, principalmente no recrutamento e migração de leucócitos; TNF, IL-1 e quimiocinas são as citocinas principais na inflamação aguda.
- Proteínas do complemento: a ativação do sistema complemento por microrganismos ou anticorpos leva à geração de diversos produtos de degradação, que são responsáveis pela quimiotaxia de leucócitos, opsonização e fagocitose de microrganismos e outras partículas e morte celular.
- Cininas: produzidas por clivagem proteolítica de precursores; medeiam a reação vascular e a dor.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Padrões morfológicos da inflamação aguda

Os marcos morfológicos das reações inflamatórias agudas são a dilatação de pequenos vasos sanguíneos e o acúmulo de leucócitos e fluidos no tecido extravascular. As reações vasculares e celulares são responsáveis pelos sinais e sintomas da resposta inflamatória. O aumento do fluxo sanguíneo para a área lesada e o aumento da permeabilidade vascular levam ao acúmulo de líquido extravascular rico em proteínas plasmáticas (*edema*) e é responsável por vermelhidão (*rubor*), *calor* e tumefação (*tumor*) que acompanham a inflamação aguda. Os leucócitos recrutados e ativados pelo agente agressor e por mediadores endógenos podem liberar metabólitos tóxicos e proteases extracelularmente, causando danos nos tecidos e perda de função (*functio laesa*). Durante a lesão, e em parte como resultado da liberação de prostaglandinas, neuropeptídeos e citocinas, um dos sintomas locais é a dor.

Embora essas características gerais sejam atribuídas a reações inflamatórias mais agudas, padrões morfológicos especiais muitas vezes estão sobrepostos a elas, dependendo da gravidade da reação, sua causa específica, o tecido e o local particularmente envolvido. A importância de reconhecer diferentes padrões macroscópicos e microscópicos de inflamação é que eles muitas vezes fornecem pistas valiosas sobre a causa subjacente.

Inflamação Serosa

A inflamação serosa é marcada pela exsudação de fluidos pobres em células em espaços criados pelas lesões na superfície epitelial ou nas cavidades do corpo revestidas por peritônio, pleura ou pericárdio. Em geral, o fluido na inflamação serosa não está infectado por organismos destrutivos e não contém um grande número de leucócitos (que tendem a produzir uma inflamação purulenta, descrita mais adiante). Nas cavidades do corpo, o fluido pode ser derivado do plasma (como

******ebook converter DEMO Watermarks*******

resultado do aumento da permeabilidade vascular) ou das secreções de células mesoteliais (como resultado da irritação local); o acúmulo de líquido nessas cavidades é denominado *efusão*. (As efusões que consistem em transudatos também ocorrem em condições não inflamatórias, como fluxo sanguíneo reduzido na insuficiência cardíaca ou níveis reduzidos de proteína plasmática em algumas doenças renais e hepáticas.) A bolha na pele resultante de uma queimadura ou infecção viral representa acúmulo de fluido seroso dentro ou imediatamente abaixo da epiderme danificada da pele (Fig. 3.12).

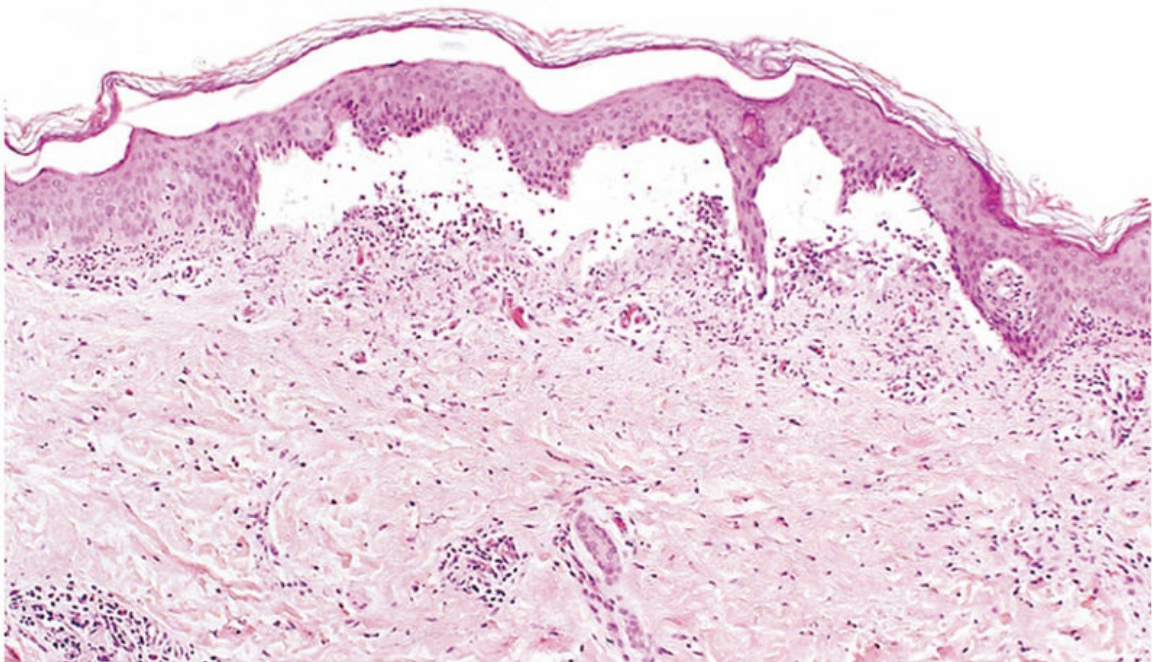



FIGURA 3.12 Inflamação serosa. Vista em pequeno aumento de um corte transversal de uma vesícula cutânea, mostrando a epiderme separada da derme por uma coleção focal de derrame seroso.

Inflamação Fibrinosa

Um exsudato fibrinoso se desenvolve quando os extravasamentos vasculares são grandes ou há um estímulo procoagulante local.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Quando há grande aumento na permeabilidade vascular, proteínas de alto peso molecular no sangue, como o fibrinogênio, atravessam a barreira epitelial e há formação de fibrina, que é depositada no espaço extracelular. O exsudato fibrinoso é característico da inflamação no revestimento das cavidades do corpo, como meninges, pericárdio (Fig. 3.13A) e pleura. Histologicamente, a fibrina aparece como uma malha eosinofílica de filamentos ou às vezes como um coágulo amorfo (Fig. 3.13B). Os exsudatos fibrinosos podem ser dissolvidos por fibrinólise e removidos pelos macrófagos. Se a fibrina não for removida, com o tempo, pode estimular o crescimento de fibroblastos e vasos sanguíneos e, assim, causar cicatrizes. A conversão do exsudato fibrinoso em tecido cicatricial (*organização*) dentro do saco pericárdico causa espessamento fibroso opaco do pericárdio e do epicárdio na área de exsudação e, se a fibrose for extensa, há obliteração do espaço pericárdico.

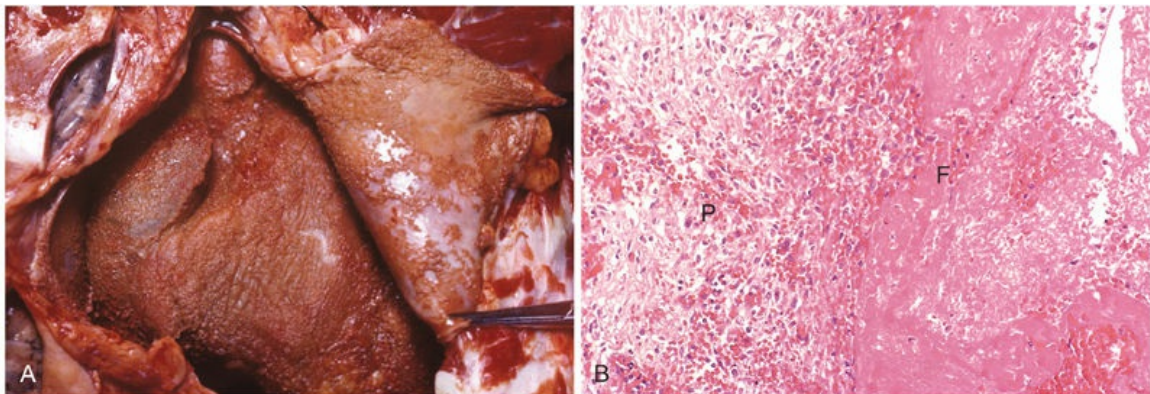



FIGURA 3.13 Pericardite fibrinosa. (A) Depósitos de fibrina no pericárdio. (B) Uma rede rósea de exsudato de fibrina (*F*) cobre a superfície pericárdica (*P*).

Inflamação Purulenta (Supurativa), Abscesso

A inflamação purulenta é caracterizada pela produção de pus, um exsudato constituído por neutrófilos, *debris* liquefeitos das células necróticas e líquido de edema. A causa mais frequente de inflamação purulenta (também chamada *supurativa*) é a infecção por bactérias que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

causam necrose tecidual liquefativa, como os estafilococos; esses agentes patogênicos são denominados bactérias *piogênicas* (produtoras de pus). Um exemplo comum de inflamação supurativa aguda é a apendicite aguda. Os *abscessos* **são coleções localizadas de pus** causadas pela supuração encerrada em um tecido, um órgão ou um espaço confinado. São causados pela semeadura de bactérias piogênicas em um tecido (Fig. 3.14). Os abscessos apresentam uma região central que aparece como uma massa de leucócitos necróticos e células do tecido. Em geral, existe uma zona de neutrófilos preservados em torno desse foco necrótico e, circundando esta região, pode haver dilatação vascular e proliferação parenquimatosa e fibroblástica, indicando inflamação crônica e reparo. Com o tempo, o abscesso pode tornar-se murado e, em última instância, ser substituído por tecido conjuntivo. Quando os abscessos são persistentes ou presentes em locais críticos (como o cérebro), pode haver a necessidade de drenagem cirúrgica.

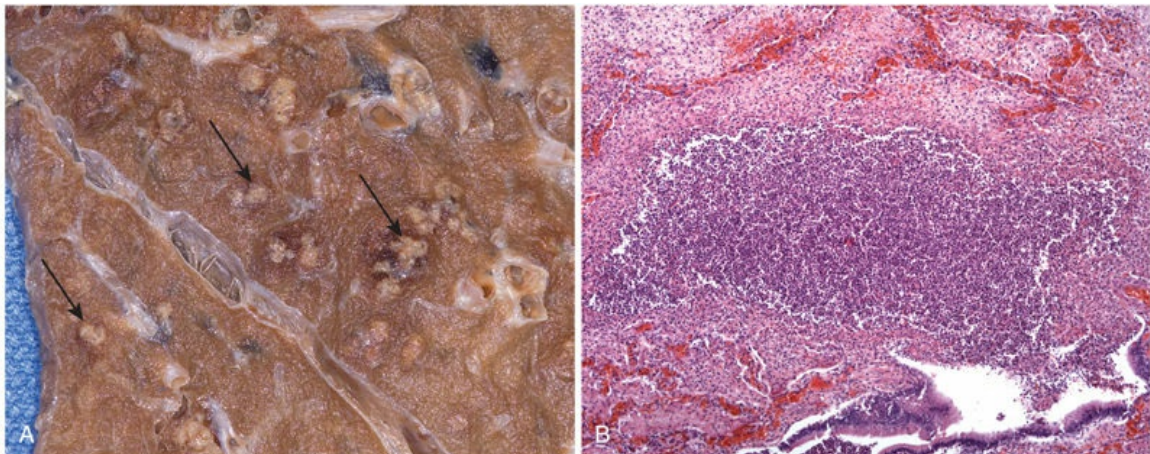



FIGURA 3.14 Inflamação purulenta. (A) Múltiplos abscessos bacterianos no pulmão (*setas*) em um caso de broncopneumonia. (B) Os abscessos contêm neutrófilos e *debris* celulares, e são circundados por vasos sanguíneos congestos.

Úlceras

Uma úlcera é um defeito local, ou escavação, da superfície de um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

órgão ou tecido que é produzido pela destruição (descamação) de tecido necrótico inflamado (Fig. 3.15). A ulceração pode ocorrer apenas quando a necrose tecidual e a inflamação resultante encontram-se em uma superfície ou próxima a ela. É mais comumente observada (1) na mucosa da boca, estômago, intestino ou trato geniturinário e (2) na pele e tecido subcutâneo das extremidades inferiores em pessoas idosas que apresentam distúrbios circulatórios, que predispõem à extensa necrose isquêmica. As inflamações aguda e crônica geralmente coexistem nas úlceras, como úlceras pépticas no estômago ou duodeno e úlceras diabéticas das pernas. Durante o estágio agudo, há infiltração polimorfonuclear intensa e dilatação vascular nas margens da deformidade. À medida que a cronicidade se instala, as margens e a base da úlcera apresentam proliferação de fibroblastos, cicatrizes e acúmulo de linfócitos, macrófagos e células plasmáticas.

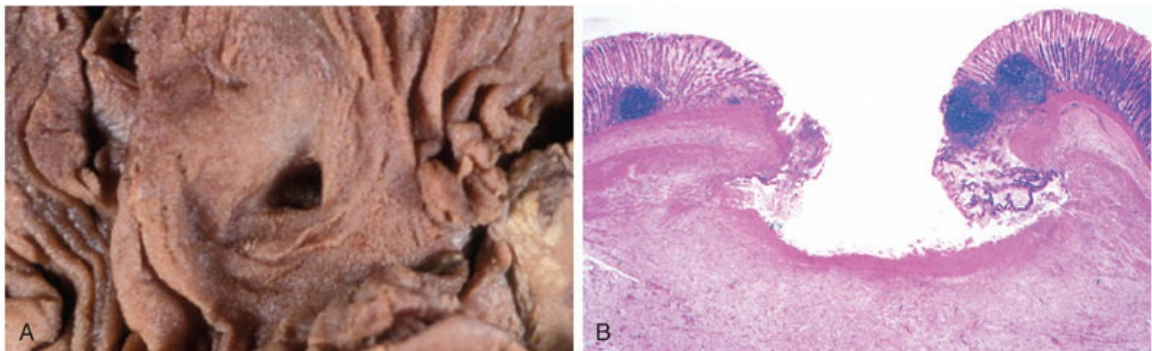



FIGURA 3.15 Morfologia de uma úlcera. (A) Úlcera duodenal crônica. (B) Pequeno aumento de um corte transversal de uma cratera da úlcera duodenal com exsudato inflamatório agudo na base.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resultados da inflamação aguda

Embora, como se poderia esperar, muitas variáveis possam modificar o processo básico da inflamação, incluindo a natureza e a intensidade da lesão, o local e o tecido afetados, e a capacidade de resposta do hospedeiro, **as reações inflamatórias agudas geralmente apresentam um dos três resultados** (Fig. 3.16):

- **Resolução completa.** Em um mundo perfeito, todas as reações inflamatórias, após a eliminação do agente agressor, deveriam terminar com a restauração do local de inflamação aguda à normalidade. Isso é chamado *resolução* e é o resultado observado quando a lesão é limitada ou de curta duração, ou quando houve pequena destruição tecidual e as células parenquimatosas danificadas puderam se regenerar. A resolução envolve a remoção de *debris* celulares e microrganismos por macrófagos e a reabsorção do líquido do edema pelos vasos linfáticos.
- **Cura por substituição de tecido conjuntivo (cicatrização ou fibrose).** Isso ocorre após a destruição substancial de tecido, quando a lesão inflamatória envolve tecidos que são incapazes de regenerar, ou quando há abundante exsudação de fibrina no tecido ou em cavidades serosas (pleura, peritônio) que não podem ser adequadamente removidas. Em todas essas situações, o tecido conjuntivo cresce na área da lesão ou exsudato, convertendo-o em uma massa de tecido fibroso.
- Progressão da resposta para **inflamação crônica.** A transição de inflamação aguda para crônica ocorre quando a resposta inflamatória aguda não pode ser resolvida, como resultado da persistência do agente prejudicial ou de alguma interferência no processo normal de cicatrização.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

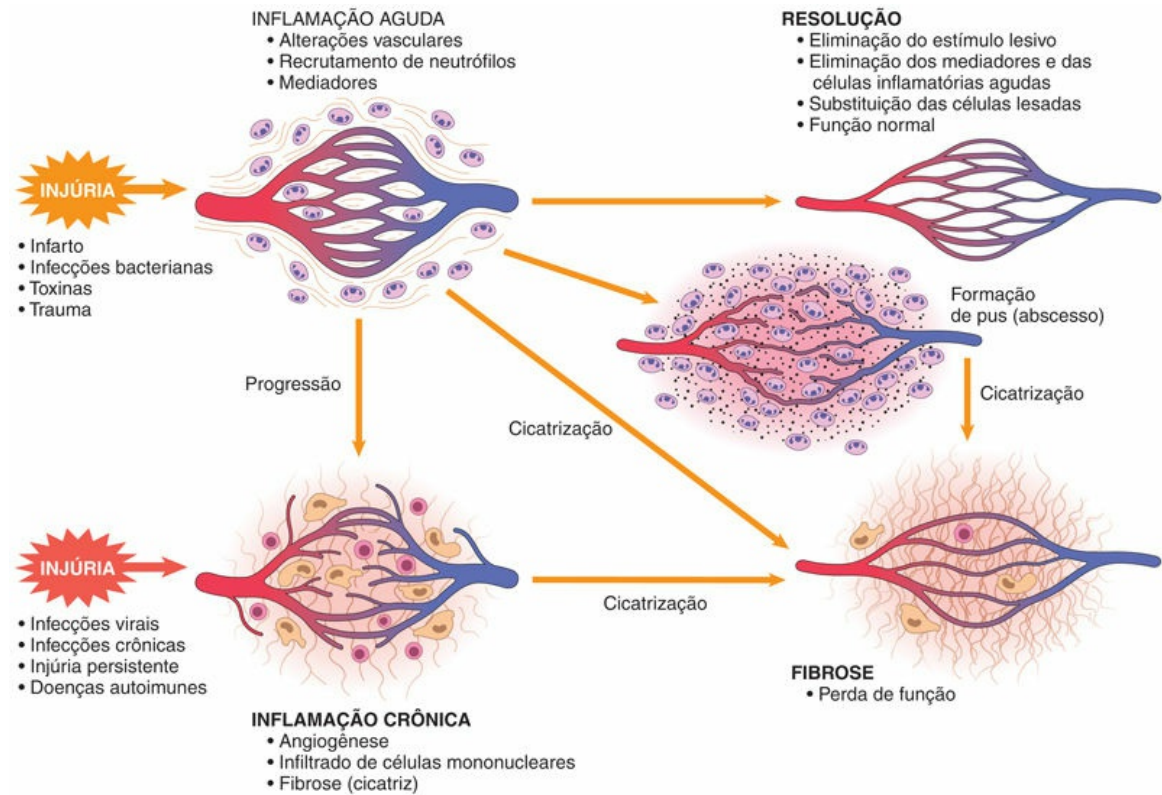



FIGURA 3.16 Resultados da inflamação aguda: resolução, cicatrização por fibrose ou inflamação crônica. Os componentes das várias reações e as consequências funcionais estão listados.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Inflamação crônica

A inflamação crônica é uma resposta de duração prolongada (semanas ou meses), na qual inflamação, lesão tecidual e tentativas de reparo coexistem em diferentes combinações. Pode suceder a inflamação aguda, como descrito anteriormente, ou pode começar de forma insidiosa, como um processo latente, progressivo, sem sinais de uma reação aguda precedente.

Causas da Inflamação Crônica

A inflamação crônica surge nos seguintes contextos:

- **Infecções persistentes** por microrganismos que são difíceis de erradicar, tais como micobactérias e certos vírus, fungos e parasitas. Esses organismos geralmente provocam uma reação imune chamada *hipersensibilidade do tipo tardio* (Cap. 5). A resposta inflamatória às vezes apresenta um padrão específico chamado *inflamação granulomatosa* (discutido mais adiante). Em outros casos, a inflamação aguda não resolvida evolui para a inflamação crônica, como quando uma infecção bacteriana aguda pulmonar avança para um abscesso pulmonar crônico.
- **Doenças de hipersensibilidade**. A inflamação crônica desempenha um papel importante em um grupo de doenças causadas por ativação excessiva e inadequada do sistema imune (Cap. 5). Nas *doenças autoimunes*, os autoantígenos evocam uma reação imune autoperpetuante que resulta em inflamação crônica e danos teciduais; exemplos dessas doenças são a artrite reumatoide e a esclerose múltipla. Nas *doenças alérgicas*, a inflamação crônica é o resultado de respostas imunes excessivas contra substâncias ambientais comuns, como na asma brônquica. Como essas reações alérgicas e autoimunes são desencadeadas contra antígenos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que normalmente são inofensivos, as reações não apresentam um propósito útil e só causam doenças. Tais doenças podem apresentar padrões morfológicos de inflamação aguda e crônica mista porque são caracterizadas por episódios repetidos de inflamação. A fibrose pode predominar nos estágios avançados.
- **Exposição prolongada a agentes potencialmente tóxicos, exógenos ou endógenos.** Um exemplo de agente exógeno é a sílica particulada, um material inanimado não degradável que, quando inalado por períodos prolongados, resulta em uma doença pulmonar inflamatória chamada *silicose* (Cap. 13). A *aterosclerose* (Cap. 10) é um processo inflamatório crônico que afeta a parede arterial, na qual acredita-se que seja induzida, pelo menos em parte, pela produção excessiva e deposição tecidual de colesterol endógeno e outros lipídeos.
- Algumas formas de inflamação crônica podem ser importantes na patogenia de doenças que não são convencionalmente consideradas distúrbios inflamatórios. Estas incluem doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, síndrome metabólica e diabetes tipo 2 associado, e certos tipos de câncer nos quais as reações inflamatórias promovem o desenvolvimento tumoral. O papel da inflamação nessas condições é discutido nos capítulos pertinentes.

Características Morfológicas

Ao contrário da inflamação aguda, que se manifesta por alterações vasculares, edema e infiltração predominantemente neutrofílica, a inflamação crônica caracteriza-se por:

- **Infiltração de células mononucleares**, que incluem macrófagos, linfócitos e plasmócitos (Fig. 3.17).
- **Destruição tecidual** induzida pelo agente ofensivo persistente ou pelas células inflamatórias.
- **Tentativas de cura** pela troca do tecido danificado por tecido

******ebook converter DEMO Watermarks*******

conjuntivo, pela *angiogênese* (proliferação de pequenos vasos sanguíneos) e, em particular, pela *fibrose.*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

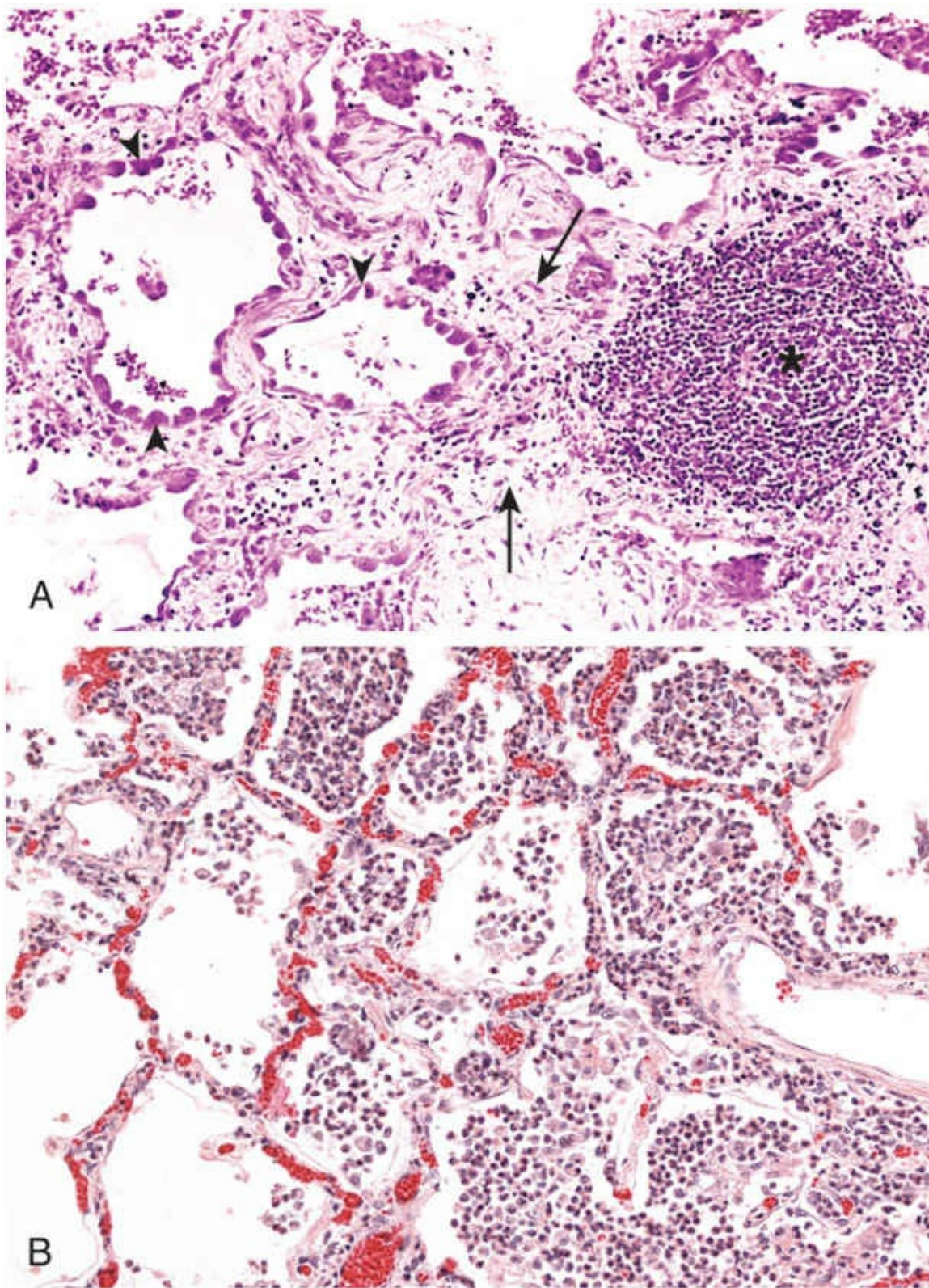



FIGURA 3.17 (A) Inflamação crônica no pulmão, mostrando todos os três aspectos histológicos característicos. (1) coleção de células inflamatórias crônicas *(*)*; (2) destruição do parênquima (alvéolos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

normais são substituídos por espaços revestidos por epitélio cuboidal, *cabeças de seta*); e (3) substituição por tecido conjuntivo (fibrose, *setas*). (B) Em contraste, na inflamação aguda do pulmão (broncopneumonia aguda), os neutrófilos preenchem os espaços alveolares e os vasos sanguíneos estão congestos.

Como a angiogênese e a fibrose também são componentes da cicatrização e reparo de feridas, elas são discutidas mais adiante, no contexto de reparo tecidual.

Células e Mediadores da Inflamação Crônica

A combinação de infiltração leucocitária, lesão tecidual e fibrose que caracterizam a inflamação crônica é o resultado da ativação local de vários tipos de células e da produção de mediadores.

Papel dos Macrófagos

As células predominantes na maioria das reações inflamatórias crônicas são os macrófagos, que contribuem para a reação através da secreção de citocinas e fatores de crescimento que atuam sobre várias células, destruindo invasores e tecidos estranhos e ativando outras células, principalmente os linfócitos T. Os macrófagos são fagócitos que atuam como filtros para partículas, microrganismos e células senescentes. Eles também funcionam como células efetoras que eliminam os microrganismos nas respostas imunes celulares e humorais (Cap. 5). No entanto, eles apresentam muitas outras funções na inflamação e no reparo. Nesse momento, analisaremos a biologia básica dos macrófagos, incluindo seu desenvolvimento e respostas funcionais.

Os macrófagos são células teciduais derivadas de células- tronco hematopoéticas da medula óssea e de progenitores do saco vitelino embrionário e fígado fetal durante o início do desenvolvimento (Fig. 3.18). As células circulantes desta linhagem são conhecidas como *monócitos*. Os macrófagos normalmente estão espalhados difusamente pela maioria dos tecidos conjuntivos. Além disso, são encontrados em locais específicos em órgãos como o fígado (onde são chamados células de Kupffer), baço e linfonodos (histiócitos sinusais), sistema

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nervoso central (células microgliais) e pulmões (macrófagos alveolares). Juntas, essas células compreendem o *sistema fagocitário mononuclear*, também conhecido pelo nome antigo (e impreciso) de sistema reticuloendotelial.

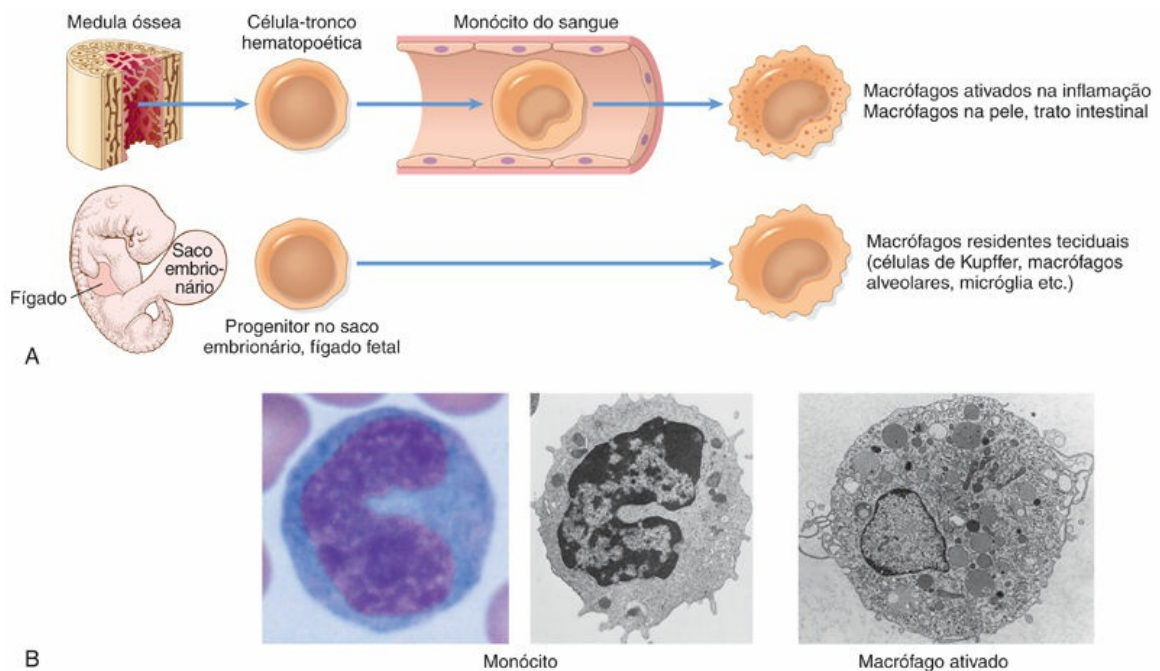



FIGURA 3.18 Maturação de fagócitos mononucleares. (A) Durante as reações inflamatórias, a maioria dos macrófagos teciduais deriva de precursores hematopoéticos. Alguns macrófagos teciduais residentes de longa duração derivam de precursores embrionários que povoam os tecidos durante o início do desenvolvimento. (B) A morfologia de um monócito e macrófago ativado.

Nas reações inflamatórias, as células progenitoras na medula óssea dão origem aos monócitos, que entram no sangue, migram para vários tecidos e se diferenciam em macrófagos. A entrada dos monócitos sanguíneos nos tecidos é coordenada pelos mesmos fatores que estão envolvidos na emigração dos neutrófilos, como moléculas de adesão e quimiocinas. A meia-vida dos monócitos sanguíneos é de cerca de 1 dia, enquanto a vida útil dos macrófagos teciduais é de vários meses ou anos. Assim, os macrófagos, em geral, tornam-se a população de células predominante nas reações inflamatórias dentro de 48 horas após o seu início. Os macrófagos que residem nos tecidos em estado

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estacionário (na ausência de lesão tecidual ou inflamação), como a micróglia, as células de Kupffer e os macrófagos alveolares, originam-se do saco vitelino ou do fígado fetal muito cedo durante a embriogênese, povoam os tecidos, permanecem por longos períodos e são reabastecidos principalmente pela proliferação das células residentes.

Existem duas vias principais de ativação de macrófagos, chamadas via *clássica* e *alternativa* (Fig. 3.19). A via escolhida por um determinado macrófago depende da natureza dos sinais de ativação.

- **A ativação clássica dos macrófagos** pode ser induzida por produtos microbianos, como uma endotoxina, que envolvem os TLRs e outros sensores, e por sinais provenientes das células T, como a importante citocina IFN-γ nas respostas imunes. Os macrófagos classicamente ativados (também chamados M1) produzem NO e ROS e suprarregulam as enzimas lisossômicas, o que aumenta sua capacidade de eliminar organismos ingeridos e secretar citocinas que estimulam a inflamação. Esses macrófagos são importantes na defesa do hospedeiro contra microrganismos e em muitas reações inflamatórias.
- **A ativação dos macrófagos pela via alternativa** é induzida por citocinas diferentes do IFN-γ, como a IL-4 e a IL-13, produzidas por linfócitos T e outras células. Esses macrófagos não são ativamente microbicidas; em vez disso, a função principal dos macrófagos ativados alternativamente (M2) está no reparo tecidual. Eles secretam fatores de crescimento que promovem a angiogênese, ativam fibroblastos e estimulam a síntese de colágeno.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

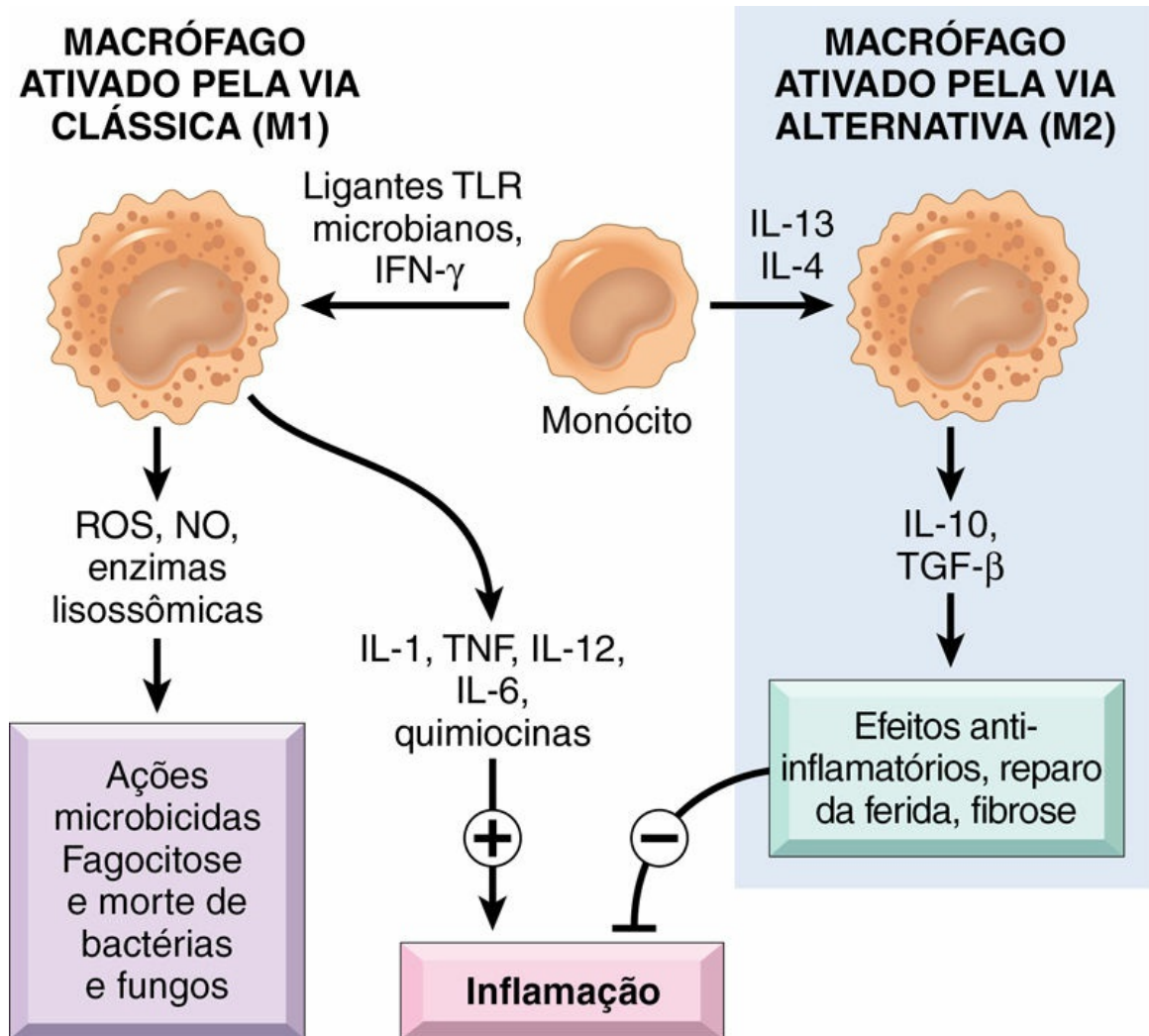



FIGURA 3.19 Ativação dos macrófagos pela via clássica e alternativa. Diferentes estímulos ativam monócitos/macrófagos que se diferenciam em populações funcionalmente distintas. Os macrófagos ativados classicamente são induzidos por produtos microbianos e citocinas, particularmente o IFN-γ. Eles fagocitam e destroem microrganismos e tecidos mortos e podem potencializar as reações inflamatórias. Macrófagos ativados de forma alternativa são induzidos por outras citocinas e são importantes no reparo tecidual e na resolução da inflamação.

Parece plausível que, em resposta à maioria dos estímulos prejudiciais, a primeira via de ativação seja a clássica, designada para destruir os agentes agressores, e então segue-se a ativação pela via alternativa, que inicia o reparo tecidual. No entanto, ainda não foi descrita uma sequência precisa na maioria das reações inflamatórias. Além disso, embora o conceito dos macrófagos M1 e M2 proporcione

******ebook converter DEMO Watermarks*******

uma estrutura útil para a compreensão da heterogeneidade dos macrófagos, foram descritas inúmeras outras subpopulações, e os subconjuntos M1 e M2 não são invariáveis.

Os produtos dos macrófagos ativados matam agentes nocivos, como microrganismos, e iniciam o processo de reparo, mas também são responsáveis por grande parte da lesão tecidual na inflamação crônica. Várias funções dos macrófagos são fundamentais para o desenvolvimento e a persistência da inflamação crônica e a lesão tecidual que a acompanha.

- **Os macrófagos secretam mediadores da inflamação**, como citocinas (TNF, IL-1, quimiocinas e outros) e eicosanoides. Assim, os macrófagos são fundamentais para a iniciação e a propagação das reações inflamatórias.
- **Os macrófagos exibem antígenos para os linfócitos T e respondem aos sinais das células T**, criando assim um ciclo de *feedback* (retroalimentação) que é essencial para a defesa contra muitos microrganismos nas respostas imunes mediadas por células. Essas interações são descritas na discussão do papel dos linfócitos na inflamação crônica, mais adiante neste capítulo, e em mais detalhes no Capítulo 5, em que a imunidade mediada por células é discutida.

Seu impressionante arsenal de mediadores torna os macrófagos aliados poderosos na defesa do corpo contra invasores indesejados, mas o mesmo armamento também pode induzir uma considerável destruição tecidual quando os macrófagos são inadequada ou excessivamente ativados. Por causa dessas atividades dos macrófagos, a destruição tecidual é uma das características da inflamação crônica.

Em alguns casos, se o agente irritante for eliminado, os macrófagos eventualmente desaparecem (ou morrem ou se dirigem através dos linfáticos para os linfonodos). Em outros, o acúmulo de macrófagos persiste, como resultado do recrutamento contínuo a partir da circulação e da proliferação no local da inflamação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Papel dos Linfócitos

Microrganismos e outros antígenos ambientais ativam os linfócitos T e B, que amplificam e propagam a inflamação crônica. Embora a principal função desses linfócitos seja como mediadores da imunidade adaptativa, que proporciona defesa contra patógenos infecciosos (Cap. 5), essas células estão frequentemente presentes na inflamação crônica e, quando ativadas, a inflamação tende a ser persistente e grave. Algumas reações inflamatórias crônicas mais fortes, como a inflamação granulomatosa, descritas mais adiante, dependem das respostas dos linfócitos. Os linfócitos podem constituir a população de células predominante na inflamação crônica observada em doenças autoimunes e outras doenças de hipersensibilidade.

Por causa da capacidade de secretar citocinas, os linfócitos T CD4+ promovem a inflamação e influenciam a natureza da reação inflamatória. Essas células T amplificam a reação inflamatória inicial que é induzida pelo reconhecimento de microrganismos e células mortas como parte da resposta imune inata. Existem três subconjuntos de células T CD4+ que secretam citocinas distintas e provocam diferentes tipos de inflamação.

- As células T_H1 produzem a citocina IFN-γ, que ativa os macrófagos pela via clássica.
- As células T_H2 secretam IL-4, IL-5 e IL-13, que recrutam e ativam eosinófilos e são responsáveis pela via alternativa de ativação de macrófagos.
- As células T_H17 secretam IL-17 e outras citocinas, que induzem a secreção de quimiocinas responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos na reação.

As células T_H1 e T_H17 estão envolvidas na defesa contra muitos tipos de bactérias e vírus e nas doenças autoimunes. As células T_H2 são importantes na defesa contra parasitas helmintos e na inflamação alérgica. Esses subconjuntos de células T e suas funções são descritos com mais detalhes no Capítulo 5.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os linfócitos e os macrófagos interagem de maneira bidirecional e essas interações desempenham papel importante na propagação da inflamação crônica (Fig. 3.20). Os macrófagos exibem antígenos para células T, moléculas expressas na membrana (chamadas coestimuladores) que ativam as células T e produzem citocinas (IL-12 e outras) e também estimulam as respostas das células T (Cap. 5). Os linfócitos T ativados, por sua vez, produzem citocinas, descritas anteriormente, que recrutam e ativam macrófagos, promovendo mais apresentação de antígenos e secreção de citocinas. O resultado é um ciclo de reações celulares que alimentam e sustentam a inflamação crônica.

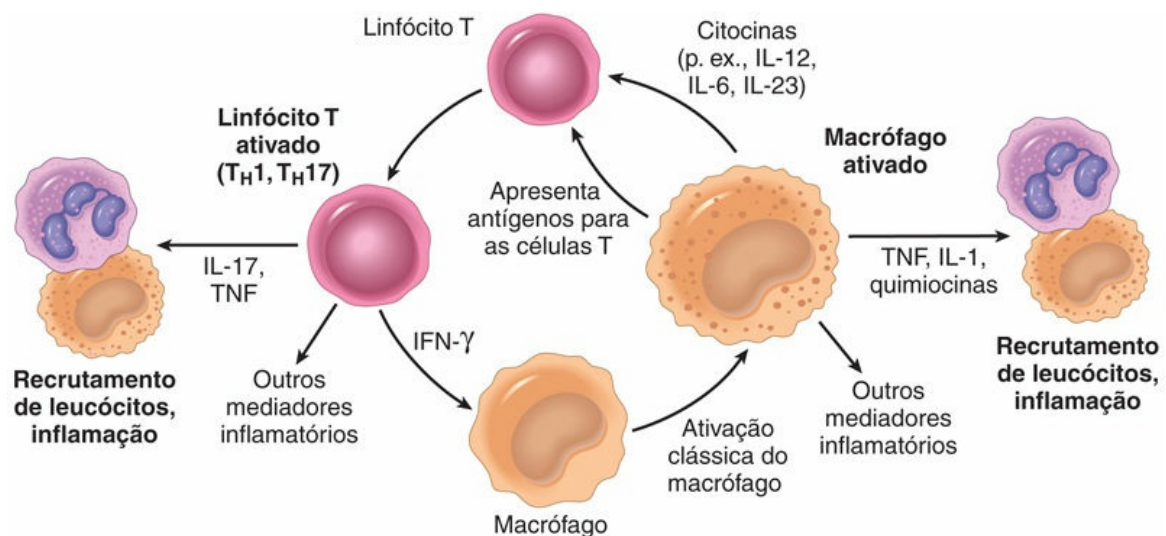



FIGURA 3.20 Interações de macrófagos e linfócitos na inflamação crônica. As células T ativadas produzem citocinas que recrutam macrófagos (TNF, IL-17, quimiocinas) e outras que ativam macrófagos (IFN-y). Os macrófagos ativados, por sua vez, estimulam as células T por meio da apresentação de antígenos e citocinas, como a IL-12.

Os linfócitos B ativados e os plasmócitos produtores de anticorpos estão frequentemente presentes em locais de inflamação crônica. Os anticorpos podem ser específicos para antígenos estranhos persistentes ou antígenos próprios no local da inflamação ou direcionados contra componentes teciduais alterados. No entanto, a especificidade e até mesmo a importância dos anticorpos na maioria

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dos distúrbios inflamatórios crônicos ainda não são claras.

Em algumas reações inflamatórias crônicas, os linfócitos acumulados, células apresentadoras de antígenos e plasmócitos se agrupam para formar estruturas linfoides que se assemelham aos folículos encontrados nos linfonodos. Essas estruturas são chamadas *órgãos linfoides terciários*; este tipo de organogênese linfoide é frequentemente observado na sinóvia de pacientes com artrite reumatoide de longa data, na tireoide de pacientes com tireoidite de Hashimoto e na mucosa gástrica no quadro de infecção por *Helicobacter pylori*. Postulou-se que a formação local de órgãos linfoides pode perpetuar a reação imune, mas a significância dessas estruturas não está estabelecida.

Outras Células na Inflamação Crônica

Outros tipos celulares podem ser proeminentes na inflamação crônica induzida por estímulos específicos.

- Os **eosinófilos** são abundantes nas reações imunomediadas por IgE e nas infecções parasitárias (Fig. 3.21). O seu recrutamento é desencadeado por moléculas de adesão semelhantes às utilizadas pelos neutrófilos e por quimiocinas específicas (p. ex., eotaxina) derivadas de leucócitos e células epiteliais. Os eosinófilos possuem grânulos que contêm *proteínas básicas principais*, uma proteína altamente catiônica que é tóxica para parasitas, mas também provoca dano às células epiteliais do hospedeiro. Por isso, os eosinófilos são benéficos no controle das infecções parasitárias, mas também contribuem para os danos teciduais nas reações imunes, como nas alergias (Cap. 5).
- Os **mastócitos** estão amplamente distribuídos no tecido conjuntivo e participam das reações inflamatórias agudas e crônicas. Os mastócitos originam-se de precursores na medula óssea. Eles apresentam muitas semelhanças com os basófilos circulantes, mas não se originam dos basófilos, são residentes dos tecidos e, portanto, desempenham funções mais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

significativas nas reações inflamatórias teciduais do que os basófilos. Os mastócitos (e os basófilos) expressam na sua superfície o receptor FcεRI, que se liga à porção Fc do anticorpo IgE. Nas reações de hipersensibilidade imediata, a IgE ligada aos receptores Fc dos mastócitos reconhece especificamente o antígeno e, em resposta, as células degranulam e liberam mediadores, como histamina e prostaglandinas (Cap. 5). Esse tipo de resposta ocorre durante reações alérgicas alimentares, venenos de insetos ou fármacos, às vezes com resultados catastróficos (p. ex., choque anafilático). Os mastócitos também estão presentes nas reações inflamatórias crônicas, e como secretam uma infinidade de citocinas, elas podem promover reações inflamatórias.

- Embora os **neutrófilos** sejam característicos da inflamação aguda, muitas formas de inflamação crônica, com duração de meses, continuam a exibir um grande número de neutrófilos, induzidos por microrganismos persistentes ou por citocinas e outros mediadores produzidos por macrófagos ativados e linfócitos T. Na infecção bacteriana crônica óssea (osteomielite), um exsudato neutrofílico pode persistir por muitos meses. Os neutrófilos também são importantes na lesão crônica pulmonar induzida pelo tabagismo e outros estímulos irritantes (Cap. 13). Esse padrão de inflamação é chamado *agudo e crônico*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

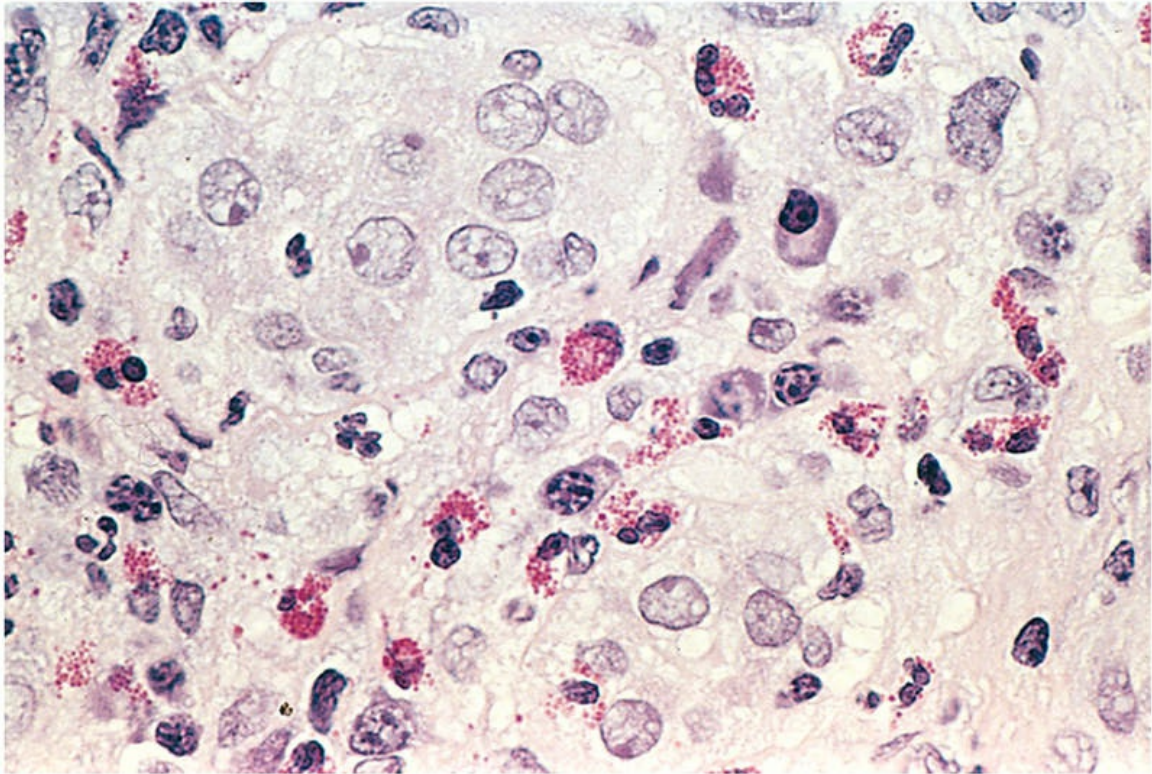



FIGURA 3.21 Um foco de inflamação contendo inúmeros eosinófilos.

Inflamação Granulomatosa

A inflamação granulomatosa é uma forma de inflamação crônica caracterizada por coleções de macrófagos ativados, muitas vezes com linfócitos T, e às vezes associadas à necrose central. Os macrófagos ativados desenvolvem um citoplasma abundante e passam a se assemelhar a células epiteliais, sendo chamados *células epitelioides*. Alguns macrófagos ativados podem se fundir, formando células gigantes multinucleadas. A formação de granulomas é uma tentativa celular de conter um agente agressor difícil de erradicar. Nesta tentativa, frequentemente há uma forte ativação de linfócitos T que desencadeia ativação dos macrófagos, o que pode causar lesões nos tecidos normais.

Existem dois tipos de granulomas, que apresentam diferente patogenia.

- Os **granulomas imunes** são causados por vários agentes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

capazes de induzir resposta imune mediada por células T persistentes. Este tipo de resposta imune provoca a formação de granulomas geralmente quando o agente incitador não pode ser facilmente eliminado, como um microrganismo persistente ou um antígeno próprio. Em tais respostas, os macrófagos ativam as células T a produzir citocinas, como a IL-2, que ativa outras células T perpetuando a resposta, e IFN-γ, que ativa os macrófagos.

- Os **granulomas de corpo estranho** são encontrados na resposta a corpos estranhos relativamente inertes, na ausência de resposta imunomediada por células T. Em geral, os granulomas de corpo estranho formam-se em torno de materiais como o talco (associado ao uso abusivo de drogas intravenosas), suturas ou outras fibras que são grandes o suficiente para impossibilitar a fagocitose por um macrófago, mas não são imunogênicos. As células epitelioides e as células gigantes são direcionadas para a superfície do corpo estranho. O material estranho geralmente pode ser identificado no centro do granuloma, particularmente se observado sob luz polarizada, podendo aparecer refringente.

Morfologia

Nos preparos de rotina de amostras de tecido corado com H&E (Fig. 3.22), os macrófagos ativados nos granulomas apresentam citoplasma granular róseo com limites celulares indistinguíveis e são chamados **células epitelioides**. Um colar de linfócitos envolve os agregados de macrófagos epitelioides. Os granulomas mais antigos podem apresentar uma borda de fibroblastos e tecido conjuntivo. Frequentemente, mas não invariavelmente, **células gigantes** multinucleadas de 40 a 50 μm de diâmetro são encontradas nos granulomas; estas são chamadas células gigantes de Langhans. Consistem em uma grande massa de citoplasma e muitos núcleos. Granulomas associados a certos organismos infecciosos (classicamente *Mycobacterium tuberculosis*) muitas vezes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

contêm uma zona central de necrose, cuja aparência é granular e de aspecto caseoso e, por essa razão, é denominada **necrose caseosa**. Microscopicamente, este material necrótico aparece como detritos granulares amorfos, eosinofílicos e desestruturados, com perda de detalhes celulares. Os granulomas associados à doença de Crohn, à sarcoidose e às reações de corpo estranho tendem a não apresentar centros necróticos e são considerados *não caseosos*. A cicatrização dos granulomas é acompanhada por fibrose, que pode ser extensa.

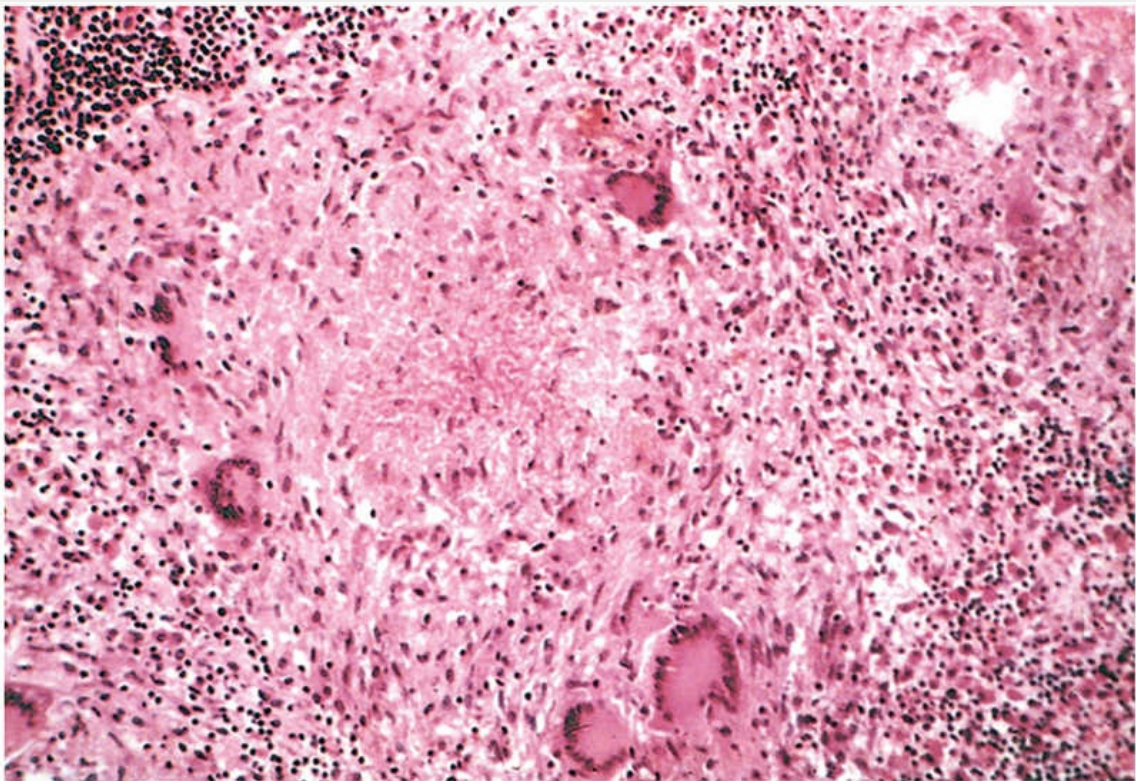



FIGURA 3.22 Granuloma tuberculoso típico exibindo uma área de necrose central circundada por várias células gigantes multinucleadas, células epitelioides e linfócitos.

Os granulomas são encontrados em determinadas condições patológicas específicas; o reconhecimento do padrão granulomatoso é importante por causa do número limitado de condições (algumas que ameaçam a vida) que o causam (Tabela 3.9). No quadro de resposta

******ebook converter DEMO Watermarks*******

persistente por células T a certos microrganismos (p. ex., *M. tuberculosis*, *Treponema pallidum* ou fungos), as citocinas derivadas das células T são responsáveis pela ativação crônica dos macrófagos e pela formação dos granulomas. Os granulomas também podem se desenvolver em algumas doenças inflamatórias imunomediadas, como a doença de Crohn, que é um tipo de doença inflamatória intestinal e causa importante de inflamação granulomatosa nos Estados Unidos, bem como em uma doença de etiologia desconhecida chamada *sarcoidose*. **A tuberculose é o protótipo da doença granulomatosa de etiologia infecciosa e deve ser sempre excluída como uma possível causa quando os granulomas são identificados.** Nesta doença, o granuloma é denominado *tubérculo*. O padrão morfológico das várias doenças granulomatosas pode ser suficientemente diferente para permitir um diagnóstico razoavelmente preciso (Tabela 3.9), mas é sempre necessário identificar o agente etiológico específico por meio de colorações especiais para os microrganismos (p. ex., coloração álcool-ácido-resistente para bacilos da tuberculose, por métodos de cultura (p. ex., na tuberculose e doenças fúngicas), por técnicas moleculares (p. ex., reação em cadeia da polimerase na tuberculose) e por estudos sorológicos (p. ex., na sífilis).

Tabela 3.9

Exemplos de Doenças com Inflamação Granulomatosa

Doença	Causa	Reação Tecidual
Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis*	Granuloma caseoso (tuberculoso): foco de macrófagos ativados (células epitelioides), circundado por fibroblastos, linfócitos, histiócitos, células gigantes do tipo Langhans ocasionais; necrose central com *debris* granulares amorfos; bacilos álcool-ácido resistentes
Hanseníase	*Mycobacterium leprae*	Bacilos álcool-ácido resistentes em macrófagos, granulomas não caseosos
Sífilis	*Treponema pallidum*	Goma: lesão microscópica a macroscopicamente visível, parede de macrófagos encerrando a lesão; infiltrado de plasmócitos; células centrais necróticas sem perda dos contornos celulares; organismos de difícil identificação no tecido
Doença da arranhadura do gato	Bacilos Gram-negativos	Granuloma arredondado ou estrelado contendo *debris* granulares centrais e neutrófilos reconhecíveis; células gigantes incomuns
Sarcoidose	Etiologia desconhecida	Granulomas não caseosos com numerosos macrófagos ativados
Doença de Crohn	Reação imune contra bactérias intestinais	Granulomas não caseosos ocasionais na parede do intestino, com denso infiltrado inflamatório crônico

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(doença inflamatória intestinal)	indefinidas e, possivelmente, a antígenos próprios	

Resumo

Inflamação crônica

- A inflamação crônica é uma resposta prolongada do hospedeiro a estímulos persistentes que pode se desenvolver em decorrência de uma inflamação aguda não resolvida ou, ainda, por uma resposta crônica desde o início do processo.
- Causada por microrganismos que resistem à eliminação, por respostas imunes a antígenos próprios ou ambientais e por algumas substâncias tóxicas (p. ex., sílica); é a base de muitas doenças importantes sob o ponto de vista médico.
- Caracterizada por inflamação coexistente, lesão tecidual, tentativas de reparo por cicatrização e resposta imune.
- Infiltrado celular constituído por macrófagos, linfócitos e plasmócitos e outros leucócitos.
- Mediada por citocinas produzidas pelos macrófagos e linfócitos (notavelmente linfócitos T); as interações bidirecionais entre essas células tendem a amplificar e prolongar a reação inflamatória.
- A inflamação granulomatosa é um padrão morfológico específico de inflamação crônica induzida pela ativação de células T e macrófagos em resposta a um agente resistente à erradicação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Efeitos sistêmicos da inflamação

A inflamação, mesmo localizada, está associada a reações sistêmicas induzidas por citocinas que são coletivamente chamadas resposta de fase aguda. Qualquer pessoa que tenha sofrido uma grave doença bacteriana ou viral (p. ex., pneumonia ou gripe) experimentou manifestações sistêmicas da inflamação aguda. Essas alterações são reações a citocinas cuja produção é estimulada por produtos bacterianos como o LPS, o RNA viral de fita dupla e por outros estímulos inflamatórios. As citocinas TNF, IL-1 e IL-6 são mediadores importantes da reação da fase aguda; outras citocinas, denominadas interferons do tipo I, também contribuem para a reação.

A resposta de fase aguda é composta por várias alterações clínicas e patológicas:

- A **febre**, caracterizada pela elevação da temperatura corporal, geralmente de 1°C a 4°C, é uma das manifestações mais proeminentes da resposta da fase aguda, especialmente quando a inflamação está associada à infecção. As substâncias que induzem febre são chamadas *pirogênios*. O aumento da temperatura corporal é causado por prostaglandinas que são produzidas nas células vasculares e perivasculares do hipotálamo. Os produtos bacterianos, como os LPS (chamado *pirogênio exógeno*), estimulam os leucócitos a liberar citocinas, como IL-1 e TNF (denominados *pirogênios endógenos*) que aumentam os níveis de enzimas (cicloxigenases) que convertem o ácido araquidônico em prostaglandinas. No hipotálamo, as prostaglandinas, especialmente a PGE_2, estimulam a produção de neurotransmissores que ajustam a temperatura a um nível mais alto. Os AINEs, incluindo o ácido acetilsalicílico, reduzem a febre inibindo a síntese de prostaglandinas. Ainda não há uma definição se a febre contribui para a resposta protetora do hospedeiro e como isso ocorre.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- As **proteínas de fase aguda** são plasmáticas, sintetizadas principalmente no fígado, cujas concentrações podem aumentar várias centenas de vezes como parte da resposta aos estímulos inflamatórios. As três proteínas mais conhecidas são a proteína C reativa (PCR), o fibrinogênio e a proteína amiloide A sérica (AAS). A síntese destas moléculas nos hepatócitos é estimulada pelas citocinas. Muitas proteínas de fase aguda, como a PCR e a AAS, se ligam às paredes das células microbianas e podem atuar como opsoninas e fixar o complemento. O fibrinogênio se liga aos eritrócitos e induz a formação de pilhas (rolos) que sedimentam mais rapidamente sob força da gravidade do que os eritrócitos individualmente. Esta é a base para a medida da *taxa de sedimentação eritrocitária* como um teste simples para a resposta inflamatória sistêmica causada por qualquer estímulo. As proteínas de fase aguda apresentam efeitos benéficos durante a inflamação aguda, mas a produção prolongada dessas proteínas (especialmente a AAS) nos quadros de inflamação crônica pode, em alguns casos, causar *amiloidose secundária* (Cap. 5). Níveis séricos elevados de PCR servem como marcador para risco aumentado de infarto do miocárdio em pacientes com doença arterial coronariana. Postula-se que a inflamação que envolve placas ateroscleróticas nas artérias coronárias predispõe a trombose e infarto subsequente. Outro peptídeo cuja produção está aumentada na resposta da fase aguda é o peptídeo regulador de ferro *hepcidina*. As concentrações plasmáticas de hepcidina cronicamente elevadas reduzem a disponibilidade de ferro e são responsáveis pela anemia associada à inflamação crônica (Cap. 12).
- A **leucocitose** é uma característica comum das reações inflamatórias, especialmente aquelas induzidas pelas infecções bacterianas. A contagem de leucócitos geralmente sobe para 15.000 ou 20.000 células/mL, mas às vezes pode atingir níveis extraordinariamente elevados de 40.000 a 100.000 células/mL. Essas elevações extremas são chamadas *reações leucemoides*,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

porque são semelhantes (e devem ser diferenciadas) das contagens de leucócitos observadas na leucemia. A leucocitose ocorre inicialmente devido à liberação acelerada de células do *pool* (conjunto) de reserva pós-mitótico da medula óssea (causada por citocinas, incluindo TNF e IL-1) e está, portanto, associada ao aumento no número de neutrófilos mais imaturos no sangue, o que é denominado *desvio à esquerda*. A infecção prolongada também induz a proliferação de precursores na medula óssea, causada pelo aumento da produção de fatores estimuladores de colônias (*colony stimulating factors* – CSFs). Assim, se a inflamação for sustentada, a produção de leucócitos pela medula óssea aumenta, um efeito que normalmente é superior à compensação pela perda dessas células na reação inflamatória. (Ver também a discussão sobre leucocitose no Cap. 12.) A maioria das infecções bacterianas induz aumento na contagem de neutrófilos no sangue, denominado *neutrofilia*. As infecções virais, como a mononucleose infecciosa, caxumba e rubéola, causam aumento absoluto no número de linfócitos (*linfocitose*). Em algumas alergias e infestações parasitárias há aumento no número de eosinófilos no sangue, gerando *eosinofilia*. Certas infecções (febre tifoide e infecções causadas por alguns vírus, *Rickettsiae* e certos protozoários) estão associadas a uma diminuição do número de leucócitos circulantes (*leucopenia*).

- Outras manifestações da resposta da fase aguda incluem aumento da frequência cardíaca e pressão arterial; diminuição da transpiração, principalmente por causa do redirecionamento do fluxo sanguíneo para o leito vascular cutâneo profundo, para minimizar a perda de calor através da pele; tremores (calafrios), arrepios (busca pelo calor), anorexia, sonolência e mal-estar, provavelmente por causa da ação das citocinas nas células cerebrais.

Nas infecções bacterianas graves (**sepse**), as numerosas bactérias e seus produtos no sangue estimulam a produção de enormes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

quantidades de várias citocinas, principalmente TNF e IL-1. Os altos níveis sanguíneos de citocinas causam anormalidades clínicas e patológicas generalizadas, como coagulação intravascular disseminada, choque hipotensivo e distúrbios metabólicos, incluindo resistência à insulina e hiperglicemia. Esta tríade clínica é conhecida como *choque séptico*, e é discutida com detalhes no Capítulo 4. Uma síndrome semelhante ao choque séptico pode ocorrer como uma complicação de distúrbios não infecciosos, como queimaduras graves, traumatismo, pancreatite e outras condições graves. Coletivamente, essas reações são chamadas *síndrome de resposta inflamatória sistêmica* (SIRS).

A seguir, discutiremos o processo de reparo, que é uma resposta cicatricial à destruição dos tecidos, resultante da inflamação ou por outras causas.

Resumo

Efeitos sistêmicos da inflamação

- Febre: citocinas (TNF, IL-1) estimulam a produção de prostaglandinas no hipotálamo.
- Produção de proteínas de fase aguda: proteína C reativa, outras; síntese estimulada por citocinas (IL-6, outras) que atuam nas células hepáticas.
- Leucocitose: citocinas (CSFs) estimulam a produção de leucócitos a partir de precursores na medula óssea.
- Em algumas infecções graves, choque séptico; queda da pressão sanguínea, coagulação intravascular disseminada, anormalidades metabólicas; induzidas por altos níveis de TNF e outras citocinas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Reparo tecidual

Visão Geral do Reparo Tecidual

A capacidade de reparar os danos causados por danos tóxicos e inflamação é crítica para a sobrevivência de um organismo. A resposta inflamatória a microrganismos e tecidos lesados não serve apenas para eliminar esses perigos, mas também inicia o processo de reparo.

O reparo ocorre por meio de dois tipos de reações: regeneração por proliferação das células residuais (não lesadas) e maturação de células-tronco teciduais e deposição de tecido conjuntivo para formar uma cicatriz (Fig. 3.23).

- **Regeneração.** Alguns tecidos são capazes de substituir os componentes lesados e retornar ao estado normal; esse processo é chamado *regeneração*. A regeneração ocorre por meio da proliferação das células que sobrevivem à lesão e que mantêm a capacidade proliferativa como, por exemplo, o epitélio que se divide rapidamente, na pele e nos intestinos, e em alguns órgãos parenquimais, principalmente o fígado. Em outros casos, as células-tronco teciduais podem contribuir para a restauração dos tecidos lesados. No entanto, enquanto animais filogeneticamente inferiores, como salamandras e peixes, podem regenerar membros ou apêndices inteiros, os mamíferos apresentam capacidade limitada de regenerar os tecidos e órgãos danificados, e apenas alguns componentes da maioria dos tecidos podem se restaurar completamente.
- **Deposição de tecido conjuntivo (formação de cicatriz).** Se os tecidos lesados são incapazes de regeneração completa ou se as estruturas de suporte do tecido são gravemente lesadas, o reparo ocorre por deposição de tecido conjuntivo (fibrose), um processo que resulta na formação de *cicatriz*. Embora a cicatriz fibrosa não possa realizar a função das células perdidas do parênquima, ela proporciona estabilidade estrutural suficiente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para tornar o tecido lesado capaz de funcionar. O termo *fibrose* é mais frequentemente usado para descrever a extensa deposição de colágeno que ocorre nos pulmões, fígado, rins e outros órgãos, como consequência da inflamação crônica, ou no miocárdio após extensa necrose isquêmica (infarto). Se a fibrose se desenvolve em um espaço do tecido ocupado por exsudato inflamatório, esse processo é chamado *organização* (como na pneumonia em organização que ocorre no pulmão).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

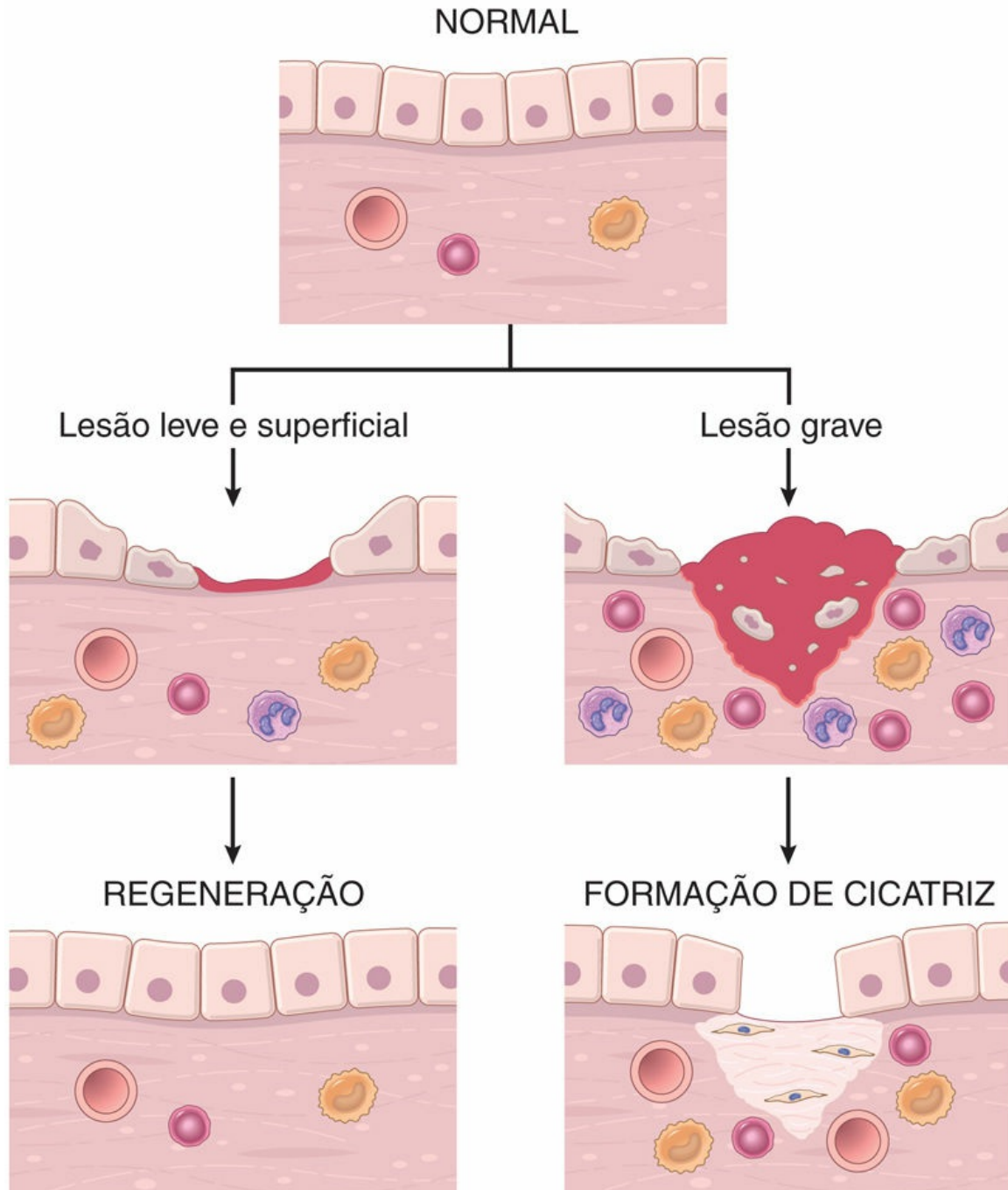



FIGURA 3.23 Mecanismos de reparo tecidual: regeneração e formação de cicatriz. Após uma lesão leve, que danifica o epitélio, mas não o tecido subjacente, a resolução ocorre por regeneração; mas após uma lesão mais grave com dano ao tecido conjuntivo, o reparo acontece por formação de cicatriz.

Posteriormente a diversos tipos comuns de lesão, a regeneração e a formação de cicatriz contribuem em vários graus para o reparo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Ambos os processos envolvem a proliferação de várias células e estreitas interações entre células e matriz extracelular (MEC). A próxima seção discute os mecanismos gerais da proliferação e regeneração celulares e as características principais da regeneração e cicatrização pela formação de cicatriz, e conclui com uma descrição da cicatrização da ferida cutânea e fibrose (cicatrização) nos órgãos do parênquima como ilustração do processo de reparo.

Regeneração das Células e Tecidos

A regeneração das células e tecidos lesados envolve proliferação celular, que é dirigida pelos fatores de crescimento e é criticamente dependente da integridade da matriz extracelular e do desenvolvimento de células maduras a partir de células-tronco. Antes da descrição de exemplos de reparo por regeneração, discutiremos o controle da proliferação celular neste processo. Os princípios gerais da proliferação celular foram resumidos no Capítulo 1.

Proliferação Celular: Sinais e Mecanismos de Controle

Vários tipos celulares proliferam durante o reparo do tecido. Entre eles estão as células remanescentes do tecido lesado (que tentam restaurar a estrutura normal), as células endoteliais vasculares (criam novos vasos que fornecem os nutrientes necessários para o processo de reparo) e os fibroblastos (fonte de tecido fibroso que forma a cicatriz que preenche os defeitos que não são corrigidos por regeneração).

A capacidade de reparo dos tecidos é determinada, em parte, pela sua capacidade intrínseca de proliferação. Em alguns tecidos (às vezes chamados *tecidos lábeis*), as células são constantemente perdidas e continuamente substituídas por novas células derivadas de células-tronco teciduais e progenitores imaturos que proliferam rapidamente. Esses tipos de tecidos incluem células hematopoéticas da medula óssea e muitos epitélios superficiais, como as camadas basais do epitélio escamoso da pele, cavidade bucal, vagina e colo do útero; o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

epitélio cuboide dos ductos de drenagem de órgãos exócrinos (p. ex., glândulas salivares, pâncreas, trato biliar); o epitélio colunar do trato gastrointestinal, útero e tubas uterinas; e o epitélio de transição do trato urinário. Esses tecidos podem regenerar imediatamente após uma lesão, desde que o *pool* (grupo) de células-tronco esteja preservado.

Outros tecidos (chamados *tecidos estáveis*) são constituídos por células que normalmente estão no estágio G_0 do ciclo celular e, portanto, não proliferam, mas são capazes de se dividir em resposta à lesão ou à perda de massa tecidual. Entre esses tecidos está o parênquima da maioria dos órgãos sólidos, como fígado, rim e pâncreas. As células endoteliais, os fibroblastos e as células musculares lisas geralmente também são quiescentes, mas podem proliferar em resposta aos fatores de crescimento, uma reação que é particularmente importante para a cicatrização das feridas.

Alguns tecidos (chamados tecidos *permanentes*) consistem em células não proliferativas terminalmente diferenciadas, como a maioria dos neurônios e células musculares cardíacas. A lesão desses tecidos é irreversível e resulta em cicatriz, porque as células não podem se regenerar. As células do músculo esquelético geralmente são consideradas não proliferativas, mas as células-satélites ligadas à bainha endomisial proporcionam alguma capacidade regenerativa ao músculo.

A proliferação celular é impulsionada por sinais fornecidos por fatores de crescimento e a partir da matriz extracelular. Muitos fatores de crescimento diferentes foram descritos e alguns deles atuam em vários tipos de células, enquanto outros são específicos para um tipo celular (Cap. 1). Os fatores de crescimento geralmente são produzidos por células próximas ao local lesado. As fontes mais importantes desses fatores de crescimento são os macrófagos ativados pela lesão tecidual, mas as células epiteliais e estromais também produzem alguns desses fatores. Vários fatores de crescimento se ligam às proteínas da MEC e são exibidos no local da lesão tecidual em altas concentrações. Todos os fatores de crescimento ativam as vias de sinalização que, em última instância, induzem alterações na expressão

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gênica que impulsionam as células através do ciclo celular e suportam a biossíntese de moléculas e organelas que são necessárias para a divisão celular (Cap. 1). Além de responder aos fatores de crescimento, as células usam as integrinas para se ligar às proteínas da MEC e os sinais das integrinas também podem estimular a proliferação celular.

No processo de regeneração, a proliferação das células residuais é complementada pelo desenvolvimento de células maduras a partir das células-tronco. No Capítulo 1, apresentamos os principais tipos de células-tronco. Em adultos, as células-tronco mais importantes para regeneração após uma lesão são as células-tronco do tecido. Estas vivem em nichos especializados e acredita-se que a lesão desencadeia sinais nesses nichos que ativam as células-tronco quiescentes para proliferar e se diferenciar em células maduras que repovoam o tecido lesado.

Mecanismos de Regeneração Tecidual

A importância da regeneração na reposição de tecidos lesados varia nos diferentes tipos de tecidos e de acordo com a gravidade da lesão.

- No epitélio do trato intestinal e pele, as células lesadas são rapidamente substituídas por proliferação das células residuais e diferenciação das células derivadas das células-tronco teciduais, permanecendo a membrana basal subjacente intacta. As células epiteliais residuais produzem fatores de crescimento envolvidos nestes processos. As células recém-geradas migram para preencher o defeito criado pela lesão, e a integridade dos tecidos é restaurada (Fig. 3.23).
- A regeneração tecidual pode ocorrer em órgãos parenquimatosos cujas células são capazes de proliferar e, com exceção do fígado, este é um processo geralmente limitado. Pâncreas, adrenal, tireoide e pulmão apresentam alguma capacidade regenerativa. A remoção cirúrgica de um rim desencadeia no rim remanescente uma resposta compensatória que consiste tanto em hipertrofia quanto em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hiperplasia das células ductais proximais. Os mecanismos subjacentes desta resposta não são compreendidos, mas provavelmente envolvem a produção local de fatores de crescimento e interações das células com a MEC. A extraordinária capacidade regenerativa do fígado o tornou um modelo valioso para o estudo desse processo, conforme descrito a seguir.

A restauração da arquitetura do tecido normal pode ocorrer apenas se o tecido residual estiver estruturalmente intacto, por exemplo, após a ressecção cirúrgica parcial do fígado. Por outro lado, se o tecido estiver inteiramente lesado pela infecção ou inflamação, a regeneração é incompleta e acompanhada pela formação de cicatrizes. Por exemplo, a extensa destruição do fígado com o colapso da estrutura de reticulina, como ocorre em um abscesso hepático, desencadeia formação de cicatriz, embora as células hepáticas remanescentes apresentem a capacidade regenerativa.

Regeneração do Fígado

O fígado humano apresenta uma notável capacidade para regenerar, como demonstrado pelo seu crescimento após hepatectomia parcial, que pode ser realizada para a ressecção de um tumor ou para transplante hepático de doador vivo. A imagem mitológica da regeneração hepática é a regeneração do fígado de Prometeu, que tinha seu fígado comido todos os dias por uma águia enviada por Zeus, como punição por roubar o segredo do fogo, e o órgão crescia novamente todas as noites. A realidade, embora menos dramática, ainda é bastante impressionante.

A regeneração hepática ocorre por meio de dois mecanismos principais: proliferação dos hepatócitos restantes e repovoamento a partir de células progenitoras. O mecanismo que desempenha o papel predominante dependerá da natureza da lesão.

- **Proliferação dos hepatócitos após hepatectomia parcial.** Nos seres humanos, a ressecção de até 90% do fígado pode ser

******ebook converter DEMO Watermarks*******

corrigida pela proliferação dos hepatócitos residuais. Este processo é conduzido por citocinas, como a IL-6 produzida pelas células de Kupffer; e por fatores de crescimento como o fator de crescimento de hepatócitos (*hepatocyte growth factor* – HGF), produzido por diversos tipos celulares.

- **Regeneração hepática a partir de células progenitoras.** Em situações nas quais a capacidade proliferativa dos hepatócitos é prejudicada, como após a injúria hepática crônica ou inflamação, as células progenitoras do fígado contribuem para o repovoamento. Em roedores, essas células progenitoras são chamadas *células ovais* por causa da forma dos seus núcleos. Algumas dessas células progenitoras residem em nichos especializados chamados *canais de Hering*, onde canalículos biliares conectam-se com os ductos biliares maiores. Os sinais que direcionam a proliferação das células progenitoras e sua diferenciação em hepatócitos maduros são tópicos de investigação ativa.

 Resumo

Reparo por regeneração

- Diferentes tecidos caracterizam-se por possuir células em divisão constante (epitélio, tecido hematopoético), células normalmente quiescentes que são capazes de proliferação (maioria dos órgãos parenquimais) e células que não se dividem (neurônios, músculo cardíaco e esquelético). A capacidade regenerativa do tecido depende do potencial proliferativo das células que o constitui.
- A proliferação celular é controlada pelo ciclo celular, e é estimulada pelos fatores de crescimento e interações entre células e matriz extracelular.
- A regeneração hepática é um clássico exemplo de reparo por regeneração. Ela é desencadeada por citocinas e fatores de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

crescimento em resposta à perda de massa hepática e inflamação. Em diferentes situações, a regeneração pode ocorrer pela proliferação e sobrevivência dos hepatócitos ou repovoamento a partir de células progenitoras.

Reparo por Cicatrizes

Se o reparo não puder ser realizado somente por regeneração, ele ocorre pela substituição das células lesadas por tecido conjuntivo, levando à formação de uma cicatriz, ou por uma combinação de regeneração de algumas células residuais e formação de cicatriz. Como discutido anteriormente, as cicatrizes teciduais podem acontecer se a lesão for grave ou crônica e resultar em danos às células parenquimais e epiteliais, bem como a estrutura do tecido conjuntivo, ou se as células sem capacidade proliferativa forem lesadas. Em contraste com a regeneração, que envolve a substituição dos componentes do tecido, a formação de cicatriz é uma resposta que "remenda" em vez de restaurar o tecido. O termo *cicatriz* é mais frequentemente usado em associação à *cicatrização de feridas* na pele, mas também pode ser utilizado para descrever a substituição de células parenquimais de qualquer tecido por colágeno, como no coração após o infarto do miocárdio.

Etapas na Formação de Cicatrizes

O reparo por deposição de tecido conjuntivo consiste em uma série de etapas sequenciais que ocorrem a pós a lesão do tecido (Fig. 3.24).

- Alguns minutos após uma lesão, um tampão hemostático composto por plaquetas é formado (Cap. 4), o que interrompe o sangramento e proporciona uma estrutura para as células inflamatórias infiltrativas.
- **Inflamação.** Esta etapa é composta pelas típicas respostas inflamatórias aguda e crônica. Os produtos da degradação da ativação do complemento, quimiocinas liberadas a partir das

******ebook converter DEMO Watermarks*******

plaquetas ativadas e outros mediadores produzidos no local da lesão agem como agentes quimiotáticos para recrutar neutrófilos e monócitos durante as 6 a 48 horas seguintes. Conforme descrito anteriormente, essas células inflamatórias eliminam os agentes agressores, tais como microrganismos que possam ter entrado através da ferida, e limpam os *debris*. **Os macrófagos são os principais agentes no processo de reparo celular** – macrófagos M1 removem microrganismos e tecido necrótico e promovem a inflamação em uma retroalimentação positiva, e os macrófagos M2 produzem fatores de crescimento que estimulam a proliferação de muitos tipos celulares na próxima etapa do reparo. À medida que os agentes causadores da injúria e as células necróticas são eliminados, a inflamação se resolve; ainda não há uma definição de como esta "chama inflamatória" é extinguida na maioria das situações de injúria.

- **Proliferação celular.** Na etapa seguinte, o que leva até 10 dias, vários tipos de células, incluindo células epiteliais, endoteliais e outras células vasculares e fibroblastos, proliferam e migram para fechar a ferida, agora limpa. Cada tipo de célula apresenta funções únicas.
  - As *células epiteliais* respondem a fatores de crescimento produzidos localmente e migram sobre a ferida para cobri-la.
  - As *células endoteliais e outras células vasculares* proliferam para formar novos vasos sanguíneos, um processo conhecido como **angiogênese**. Devido à importância desse processo fisiológico nas respostas do hospedeiro e em muitas condições patológicas, ele será descrito com mais detalhes posteriormente.
  - Os fibroblastos proliferam e migram para o local da lesão e repousam sobre as fibras colágenas que formam a cicatriz.
  - A combinação de fibroblastos em proliferação, tecido conjuntivo frouxo, novos vasos sanguíneos e células

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inflamatórias crônicas espalhadas forma um tipo de tecido ímpar para cicatrização das feridas, chamado *tecido de granulação*. Este termo deriva da sua coloração rosada, aparência macroscópica granular e macia, tal como se pode observar abaixo da crosta da pele de uma ferida.

- **Remodelação.** O tecido conjuntivo que foi reorganizado é depositado pelos fibroblastos para produzir uma *cicatriz* fibrosa estável. Este processo se inicia 2 a 3 semanas após a injúria e pode continuar por meses ou anos.

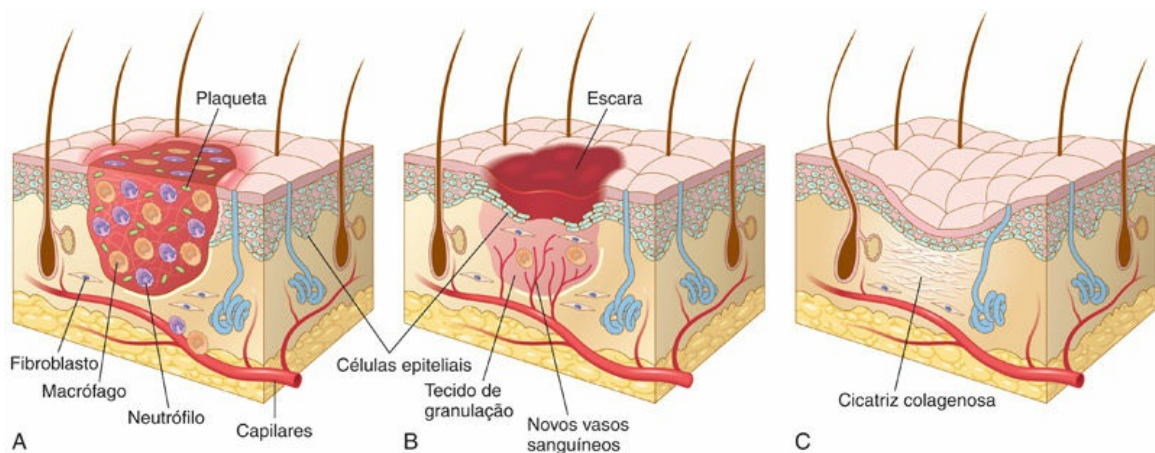



FIGURA 3.24 Etapas do processo de reparo com a formação de cicatriz: a cicatrização de uma grande ferida cutânea. Este é um exemplo de cicatrização por segunda intenção. (A) Tampão hemostático e inflamação. (B) Proliferação de células epiteliais; formação de tecido de granulação por crescimento de vasos e proliferação de fibroblastos. (C) Remodelação para produzir a cicatriz fibrosa.

A cicatrização das feridas da pele pode ser classificada como *cicatrização por primeira intenção (união primária)*, que se refere à regeneração epitelial com formação mínima de cicatrizes, como a que ocorre nas incisões cirúrgicas com bordas bem aproximadas, e cicatrização *por segunda intenção (união secundária),* que se refere às feridas maiores que cicatrizam por meio da combinação de regeneração e cicatrização. Como os processos básicos envolvidos nos dois tipos de cicatrização de feridas representam um *continuum* da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

regeneração à cicatrização, não fazemos essa distinção em nossa discussão sobre os eventos-chave no reparo de tecidos.

Angiogênese

A angiogênese é o processo de desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos existentes. É essencial para a cicatrização dos locais de lesão, para o desenvolvimento de circulação colateral em locais de isquemia e para permitir o aumento do tamanho dos tumores para além do seu tamanho original sem restrição de suprimento sanguíneo. Muitos esforços têm sido realizados para compreender os mecanismos da angiogênese, e terapias devem ser desenvolvidas para melhorar esse processo (p. ex., para melhorar o fluxo de sangue para um coração assolado pela aterosclerose coronária) ou para inibi-lo (para frustrar o crescimento tumoral ou bloquear o crescimento patológico dos vasos, como a degeneração macular úmida do olho).

A angiogênese envolve o brotamento de novos vasos a partir dos vasos preexistentes e é composta pelas seguintes etapas (Fig. 3.25):

- Vasodilatação em resposta ao NO e aumento da permeabilidade induzida pelo VEGF.
- Separação dos pericitos da superfície abluminal e degeneração da membrana basal para permitir a formação de um broto de vaso.
- Migração das células endoteliais em direção à área da lesão.
- Proliferação de células endoteliais logo atrás das células migratórias que lideram à frente (“ponta”).
- Remodelação de tubos capilares.
- Recrutamento de células periendoteliais (pericitos para pequenos capilares e células musculares lisas para vasos maiores) para formar o vaso maduro.
- Supressão da proliferação e migração endotelial e deposição de membrana basal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

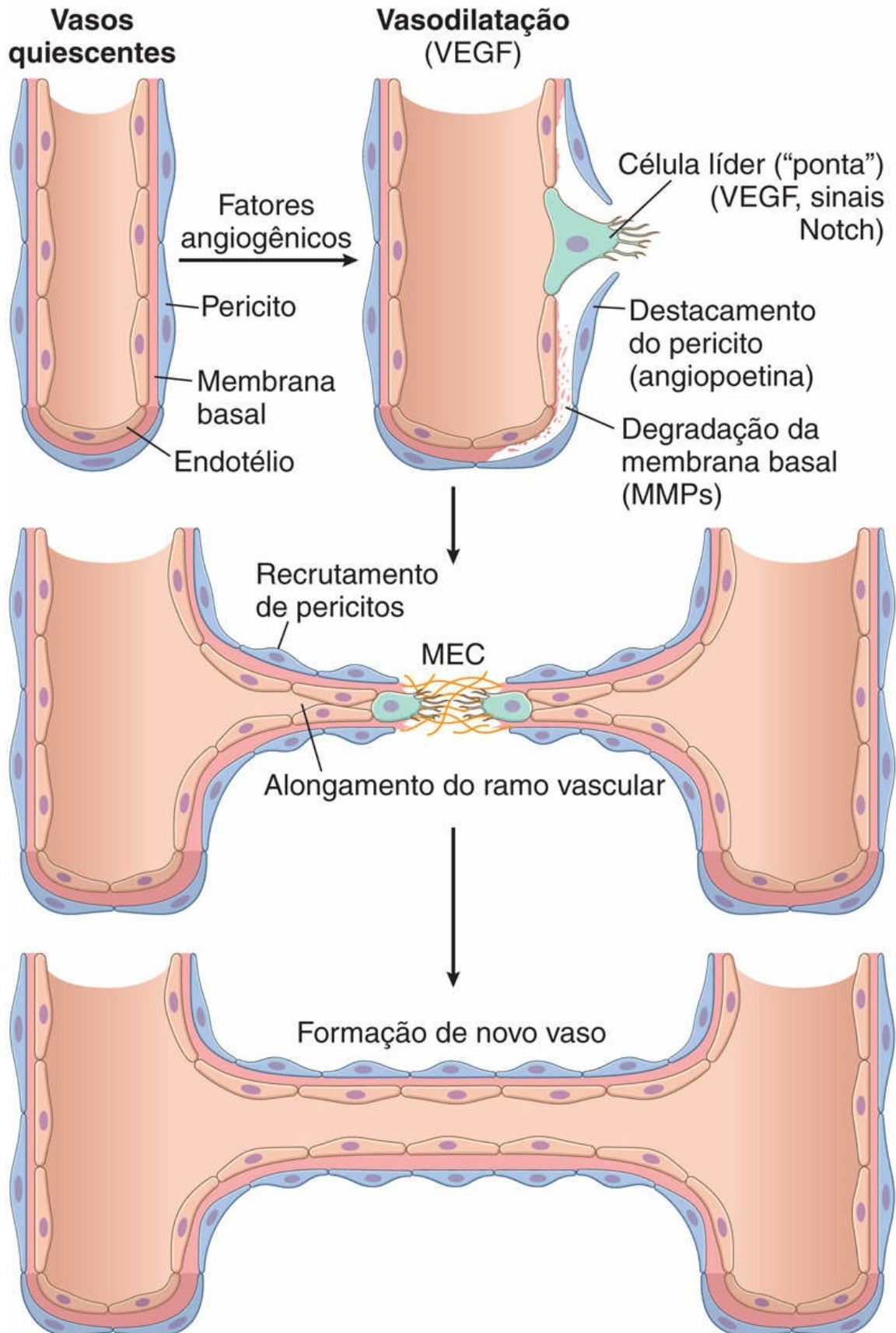



FIGURA 3.25 Angiogênese. No reparo tecidual, a angiogênese ocorre principalmente pelo surgimento de novos vasos. As etapas do processo e os principais sinais envolvidos estão ilustrados. O vaso recentemente formado conecta-se a outros vasos (não mostrados) para formar o novo leito vascular.

Postula-se que as células progenitoras endoteliais estão presentes na medula óssea e podem ser recrutadas para promover formação de novos vasos. No entanto, essas células provavelmente desempenham papel menos importante, ou nenhum, na angiogênese associada à cicatrização da maioria das feridas.

O processo da angiogênese envolve uma série de vias de sinalização, interações célula-célula, proteínas da MEC e enzimas teciduais.

- **Fatores de crescimento.** *VEGF*, principalmente VEGF-A (Cap. 1), estimula a proliferação e a migração das células endoteliais, iniciando assim o processo de brotamento capilar na angiogênese. Promove a vasodilatação, estimulando a produção de NO e contribui para a formação do lúmen vascular. Os *fatores de crescimento de fibroblastos* (FGFs), sobretudo o FGF-2, estimulam a proliferação de células endoteliais. Eles também promovem a migração de macrófagos e fibroblastos para a área danificada e estimulam a migração de células epiteliais para cobrir as feridas epidérmicas. Os vasos recém-formados são estabilizados a partir do recrutamento de pericitos e células musculares lisas, e pela deposição de tecido conjuntivo. Diversos fatores de crescimento, incluindo PDGF e TGF-β, provavelmente participam do processo de estabilização: o PDGF recruta células musculares lisas e o TGF-β suprime a proliferação e a migração endotelial, aumentando a produção de proteínas da MEC.
- **Sinalização *Notch*.** Por meio da "conversa" com o VEGF, a via de sinalização Notch regula o brotamento e a ramificação de novos vasos e, assim, garante que os novos vasos formados mantenham o espaçamento adequado para suprir de sangue,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

eficientemente, o tecido em cicatrização.

- **Proteínas da MEC** participam do processo de brotamento dos vasos na angiogênese, em grande parte por meio de interações com receptores de integrina das células endoteliais e fornecendo o arcabouço para o crescimento dos vasos.
- As **enzimas** da MEC, denominadas metaloproteinases de matriz (MMPs), degradam a MEC para permitir a remodelação e a extensão do tubo vascular.

Vasos recém-formados são permeáveis porque as junções entre as células endoteliais são incompletas e porque o VEGF, o fator de crescimento vascular que dirige a angiogênese, aumenta a permeabilidade vascular. Essa permeabilidade é responsável, em parte, pela persistência do edema na cicatrização de feridas por muito tempo após a resposta inflamatória aguda ter sido resolvida.

Ativação de Fibroblastos e Deposição de Tecido Conjuntivo

A deposição de tecido conjuntivo ocorre em duas etapas: (1) migração e proliferação de fibroblastos no local da injúria e (2) deposição de proteínas da MEC produzidas por essas células. Esses processos são regulados por fatores de crescimento, incluindo PDGF, FGF-2 e TGF-β e citocinas produzidos localmente. As principais fontes destes fatores são as células inflamatórias, particularmente macrófagos (M2) ativados pela via alternativa que infiltram os locais de lesão.

Em resposta às citocinas e aos fatores de crescimento, os fibroblastos penetram a ferida a partir das bordas e migram em direção ao centro. Algumas dessas células se diferenciam em células chamadas *miofibroblastos*, que contêm actina do músculo liso e apresentam atividade contrátil aumentada, e servem para fechar a ferida, “puxando” as margens em direção ao centro. Fibroblastos ativados e miofibroblastos também aumentam sua atividade sintética e produzem proteínas do tecido conjuntivo, principalmente colágeno, o principal componente da cicatriz completamente desenvolvida.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O *TGF*-β é a citocina mais importante para a síntese e a deposição de proteínas do tecido conjuntivo. É produzido pela maioria das células do tecido de granulação, incluindo macrófagos alternativamente ativados. Os níveis de TGF-β nos tecidos não são regulados primariamente pela transcrição do gene, mas pela ativação pós-transcricional do TGF-β latente, a velocidade de secreção da molécula ativa, e os fatores da MEC, principalmente integrinas, que aumentam ou diminuem a atividade do TGF-β. Além disso, microfibrilas constituídas por fibrilina também regulam a biodisponibilidade de TGF-β (Cap. 6). O TGF-β estimula a proliferação e a migração de fibroblastos, aumenta a síntese de colágeno e fibronectina e diminui a degradação da MEC por inibição de metaloproteinases. O TGF-β não está envolvido somente na formação de cicatrizes após uma lesão, mas também no desenvolvimento da fibrose presente no pulmão, fígado e rins que surge após a inflamação crônica. O TGF-β também apresenta efeitos anti-inflamatórios que servem para limitar e finalizar as respostas inflamatórias. O TGF-β atua inibindo a proliferação dos linfócitos e atividade de outros leucócitos.

À medida que a cicatrização progride, o número de fibroblastos em proliferação e vasos novos diminui, mas os fibroblastos assumem um fenótipo progressivamente mais sintetizador, e há, portanto, aumento na deposição de MEC. A síntese de colágeno, em particular, é necessária para a cicatrização das feridas para que elas se tornem fortes e estáveis mecanicamente. A síntese de colágeno pelos fibroblastos inicia-se cedo no processo de cicatrização de feridas (3 a 5 dias) e continua por várias semanas, dependendo do tamanho da ferida. O acúmulo de colágeno total depende não apenas de síntese aumentada, mas também da redução da degradação do colágeno (discutido mais adiante). À medida que a cicatriz amadurece, há regressão vascular progressiva, que transforma o tecido de granulação altamente vascularizado, eventualmente, em uma cicatriz pálida e avascular.

Remodelação do Tecido Conjuntivo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Após a cicatriz ser formada, ela é remodelada para aumentar a sua força e contratilidade. A resistência da ferida aumenta por causa das ligações cruzadas do colágeno e aumento do tamanho das fibras de colágeno. Além disso, existe uma alteração do tipo de colágeno depositado, de colágeno do tipo III no processo inicial de reparo para o colágeno tipo I mais resistente. Nas feridas cutâneas bem suturadas, entre 70% e 80% da força da pele normal pode ser recuperada em 3 meses. A contração da ferida é desencadeada inicialmente pelos miofibroblastos e, mais tarde, pelas ligações cruzadas das fibras de colágeno.

Com o passar do tempo, o tecido conjuntivo é degradado e a cicatriz encolhe. A degradação do colágeno e de outros componentes da MEC é realizada por uma família de *metaloproteinases da matriz* (MMPs), assim denominadas porque são dependentes de íons metálicos (p. ex., zinco) para exercer a sua atividade enzimática. As MMPs são produzidas por vários tipos de células (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviais e algumas células epiteliais) e sua síntese e secreção são reguladas por fatores de crescimento, citocinas e outros agentes. Entre elas estão as colagenases intersticiais, que clivam o colágeno fibrilar (MMP-1, -2, e -3); gelatinases (MMP-2 e 9), que degradam o colágeno amorfo e a fibronectina; e estromelisinas (MMP-3, -10 e -11) que degradam vários constituintes da MEC, incluindo proteoglicanos, laminina, fibronectina e colágeno amorfo. A elastase neutrofílica, catepsina G, plasmina e outras serinoproteinases podem degradar a MEC, mas são menos importantes no processo de remodelação da ferida do que as MMPs. Além disso, as colagenases podem ser rapidamente inibidas por inibidores teciduais específicos das metaloproteinases (TIMPs), produzidos pela maioria das células mesenquimais. Assim, o equilíbrio entre as MMPs e os TIMPs regula o tamanho e a natureza da cicatriz.

Morfologia

• O **tecido de granulação** é caracterizado pela proliferação de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fibroblastos e novos capilares delicados, de parede fina, em uma matriz extracelular frouxa, muitas vezes em meio a células inflamatórias, principalmente macrófagos (Fig. 3.26A). Este tecido invade progressivamente o local da injúria; a quantidade de tecido de granulação formado depende da magnitude da deficiência de tecido criada pela ferida e a intensidade da inflamação.

- Uma **cicatriz,** ou **fibrose** nos tecidos, é composta preponderantemente por fibroblastos fusiformes inativos, colágeno denso, fragmentos de tecido elástico e outros componentes da MEC (Fig. 3.26B). Patologistas frequentemente utilizam colorações especiais para identificar diferentes constituintes proteicos das cicatrizes e tecidos fibróticos. A coloração tricrômica detecta fibras de colágeno, e a coloração da elastina identifica fibras delicadas de elastina, que é o principal componente do tecido elástico maleável. (Atualmente, o tricrômico apresenta três colorações – daí o seu nome – corando eritrócitos em laranja; em vermelho, o músculo; e, em azul, o colágeno.) Outra proteína da matriz extracelular que compõe o estroma de tecido conjuntivo dos órgãos normais e está presente nas cicatrizes iniciais é a reticulina, composta por colágeno do tipo III, e que também pode ser identificada com um corante especial.

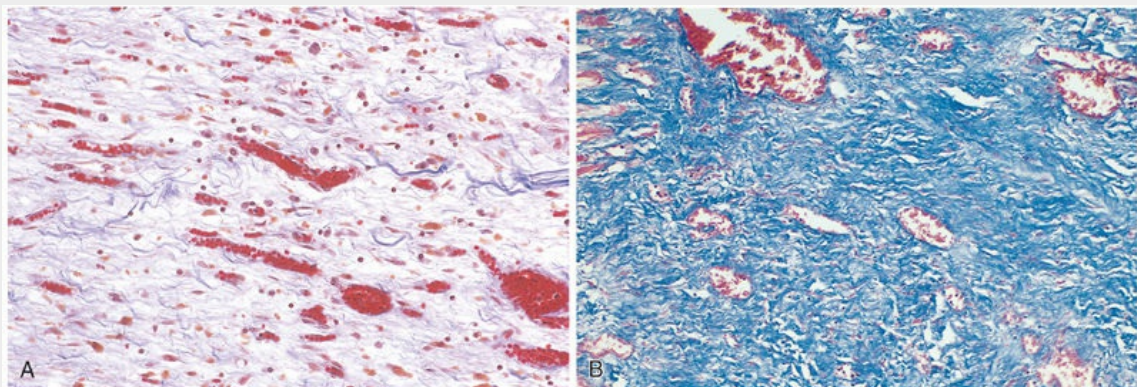



FIGURA 3.26 (A) Tecido de granulação exibindo numerosos vasos sanguíneos, edema e uma matriz extracelular frouxa contendo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células inflamatórias ocasionais. O colágeno está corado em azul pela coloração tricrômica; colágeno minimamente maduro pode ser observado neste ponto. (B) Coloração tricrômica de uma cicatriz madura, mostrando colágeno denso (corado em azul) e canais vasculares dispersos.

Resumo

Reparo por formação de cicatriz

- O reparo ocorre pela deposição de tecido conjuntivo e formação de cicatriz se o tecido lesado não for capaz de se regenerar, ou se o "esqueleto" estrutural estiver danificado e não suportar a regeneração.
- As principais etapas do reparo por cicatrização são a formação de coágulos, inflamação, angiogênese e formação de tecido de granulação, migração e proliferação de fibroblastos, síntese de colágeno e remodelação do tecido conjuntivo.
- Os macrófagos são essenciais na coordenação do processo de reparo, na eliminação dos agentes agressores e na produção de citocinas e fatores de crescimento que estimulam a proliferação dos vários tipos celulares envolvidos na reparação.
- TGF-β é um potente agente fibrogênico; a deposição da MEC depende do equilíbrio entre os agentes fibrogênicos, metaloproteinases da matriz (MMPs), que digerem a MEC, e os inibidores teciduais de MMPs (TIMPs).

Fatores que Impedem o Reparo do Tecido

O reparo tecidual pode ser influenciado por vários fatores que reduzem a qualidade ou adequação do processo de reparação. Os fatores que interferem na cicatrização podem ser extrínsecos (p. ex.,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

infecção) ou intrínsecos ao tecido lesado, sistêmicos ou locais:

- A **infecção** é uma das causas mais importantes de retardo da cicatrização; ela prolonga a inflamação e aumenta potencialmente a lesão tecidual local.
- O **diabetes** é uma doença metabólica que compromete o reparo dos tecidos por muitas razões (Cap. 24), e é uma causa sistêmica importante da cicatrização anormal das feridas.
- O **estado nutricional** exerce profundos efeitos sobre o reparo; desnutrição proteica e deficiência vitamina C, por exemplo, inibem a síntese de colágeno e retardam a cura.
- Os **glicocorticoides (esteroides)** apresentam efeitos anti-inflamatórios já bem documentados, e a sua administração pode resultar em cicatrização deficiente porque inibem a produção de TGF-β e diminuem a fibrose. Em alguns casos, no entanto, os efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides são desejáveis. Por exemplo, nas infecções da córnea, os glicocorticoides podem ser prescritos (juntamente com antibióticos) para reduzir a probabilidade de opacidade devido à deposição de colágeno.
- **Fatores mecânicos**: aumento da pressão local ou torção podem causar separação ou deiscência da ferida.
- **Má perfusão**, devido à aterosclerose e ao diabetes, ou obstrução da drenagem venosa (p. ex., em veias varicosas), também prejudicam a cicatrização.
- **Corpos estranhos**, como fragmentos de aço, vidro, ou mesmo osso, impedem a cicatrização.
- **O tipo e a extensão da lesão tecidual** influenciam no reparo subsequente. A restauração completa pode ocorrer apenas em tecidos compostos por células capazes de proliferação. Mesmo assim, uma lesão extensa provavelmente resultará em regeneração incompleta e, ao menos, perda parcial da função. Inevitavelmente, a lesão de tecidos compostos por células que não possuem capacidade proliferativa resulta na formação de cicatrizes, como no infarto do miocárdio.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A **localização da lesão** e a natureza do tecido lesado também são importantes. Por exemplo, na inflamação que surge nos espaços teciduais (p. ex., nas cavidades pleural, peritoneal e sinovial), pequenos exsudatos podem ser reabsorvidos e digeridos pelas enzimas proteolíticas dos leucócitos, resultando em resolução da inflamação e restabelecimento da arquitetura tecidual normal. Contudo, quando o exsudato é muito grande para ser totalmente reabsorvido, ele sofre organização, um processo no qual o tecido de granulação cresce dentro do exsudato, e, por fim, há a formação da cicatriz fibrosa.

Exemplos Clínicos da Cicatrização Anormal de Feridas e Cicatrizes

Complicações no reparo tecidual podem surgir devido a anomalias em qualquer um dos componentes básicos do processo, incluindo formação de cicatriz deficiente, formação excessiva dos componentes do reparo e formação de contrações.

Defeitos da Cicatrização: Feridas Crônicas

Os defeitos são observados em inúmeras situações clínicas, como resultado da influência de fatores locais e sistêmicos. Alguns exemplos são comuns.

- *Úlceras venosas das pernas* (Fig. 3.27A) se desenvolvem mais frequentemente em pessoas idosas, como resultado de hipertensão venosa crônica, que pode ser causada por varizes graves ou insuficiência cardíaca congestiva. Depósitos de pigmento de ferro (hemossiderina) são comuns, resultantes da degradação de eritrócitos, e podem estar acompanhados por inflamação crônica. Essas úlceras não cicatrizam devido ao mau fornecimento de oxigênio para o local da úlcera.
- *Úlceras arteriais* (Fig. 3.27B) se desenvolvem em indivíduos com aterosclerose das artérias periféricas, especialmente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

associadas ao diabetes. A isquemia resulta em atrofia e então necrose da pele e dos tecidos subjacentes. Essas lesões podem ser muito dolorosas.

- *Úlceras de pressão* (Fig. 3.27C) são áreas de ulceração da pele e necrose dos tecidos causada por compressão prolongada dos tecidos contra um osso subjacente, por exemplo, em pessoas acamadas, idosos imobilizados por várias morbidades. As lesões são causadas por pressão mecânica e isquemia local.
- *Úlceras diabéticas* (Fig. 3.27D) afetam as extremidades inferiores, particularmente o pé. A necrose tecidual e a cicatrização deficiente são o resultado de doença dos pequenos vasos, que causam isquemia, neuropatia, anormalidades metabólicas sistêmicas e infecções secundárias. Histologicamente, essas lesões são caracterizadas por ulceração epitelial (Fig. 3.27E) e extenso tecido de granulação na derme subjacente (Fig. 3.27F).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 3.27 Feridas crônicas ilustrando defeitos na cicatrização. (A-D) Aparência externa de úlceras de pele (De Eming SA, Margin P, Tomic-Canic M: Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation, Sci Transl Med 6:265, 2014.) (A) Úlcera venosa na perna. (B) Úlcera arterial, com necrose tecidual extensa. (C) Úlcera diabética. (D) Úlcera de pressão. (E-F) Aparência histopatológica de uma úlcera diabética. (E) Cratera da úlcera. (F) Inflamação crônica e tecido de granulação.

Em alguns casos, a falha na cicatrização pode levar a deiscência (ruptura da ferida). Embora não seja comum, a deiscência ocorre mais frequentemente após cirurgia abdominal e é resultante do aumento da pressão abdominal, o que pode ocorrer em episódios de vômito, tosse ou íleo adinâmico.

Cicatrização Excessiva

A formação excessiva dos componentes do processo de reparo pode originar cicatrizes hipertróficas e queloides. O acúmulo de quantidades excessivas de colágeno pode resultar em uma cicatriz elevada conhecida como *cicatriz hipertrófica*. Muitas vezes, crescem rapidamente e contêm miofibroblastos em abundância, mas tendem a regredir no decorrer de vários meses (Fig. 3.28A). As cicatrizes hipertróficas geralmente se desenvolvem após uma lesão térmica ou traumática que envolve as camadas profundas da derme. Se o tecido cicatricial cresce além dos limites da ferida original e não regride, é chamado *queloide* (Fig. 3.28B). Certos indivíduos parecem estar predispostos à formação de queloide, particularmente aqueles de ascendência africana.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

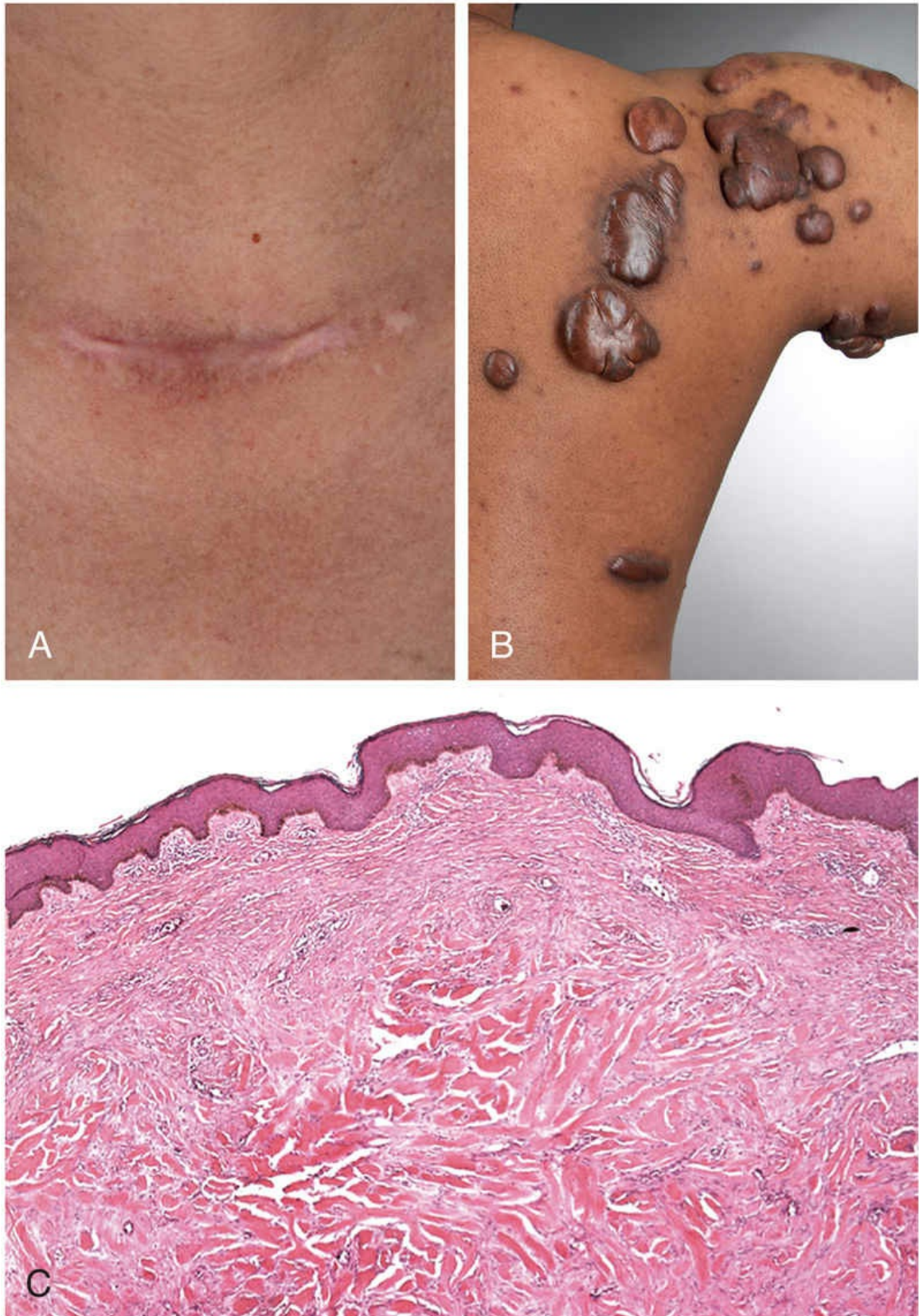



FIGURA 3.28 Exemplos clínicos de excessivas cicatrização e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

deposição de colágeno. (A) Cicatriz hipertrófica. (B) Queloide. (C) Aparência microscópica de um queloide. Observe a espessa deposição de tecido conjuntivo na derme. (A-B Eming SA, Margin P, Tomic-Canic M: Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation, *Sci Transl Med* 6:265, 2014, p. 2.)

A *granulação exuberante* é outro desvio na cicatrização de feridas caracterizado pela formação de quantidades excessivas de tecido de granulação, que se projeta acima do nível da pele circundante e bloqueia a reepitelização (esse processo é chamado popularmente *carne esponjosa*). A granulação excessiva deve ser removida por cauterização ou excisão cirúrgica a fim de permitir a restauração da continuidade epitelial. Raramente, cicatrizes incisionais ou lesões traumáticas são seguidas por proliferação exuberante de fibroblastos e outros elementos do tecido conjuntivo que podem, de fato, recorrer após a excisão. As *fibromatoses agressivas ou desmoides* são neoplasias que permeiam a zona limítrofe entre tumores benignos e malignos de baixo grau.

A contração da ferida é uma parte importante do processo da cicatrização normal. O exagero nesse processo origina a *contração* e resulta em deformidades da ferida e dos tecidos circundantes. As contrações são propensas a se desenvolver particularmente nas palmas das mãos, nas solas dos pés e na parte anterior do tórax. As contrações são comumente observadas após queimaduras graves e podem comprometer o movimento das articulações.

Fibrose em Órgãos Parenquimatosos

O termo fibrose é utilizado para designar a deposição excessiva de colágeno e outros componentes da MEC em um tecido. Os termos *cicatriz* e *fibrose* podem ser utilizados de forma semelhante, mas *fibrose* refere-se, na maioria das vezes, à deposição anormal de colágeno que ocorre em órgãos internos nas doenças crônicas. Os mecanismos básicos da fibrose são os mesmos que ocorrem na formação de cicatriz durante o reparo tecidual. A fibrose é um processo patológico induzido por estímulos prejudiciais persistentes, como infecções crônicas e reações imunológicas, e geralmente está associada à perda de tecido (Fig. 3.29). Pode ser responsável por disfunção substancial e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

até insuficiência de órgãos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

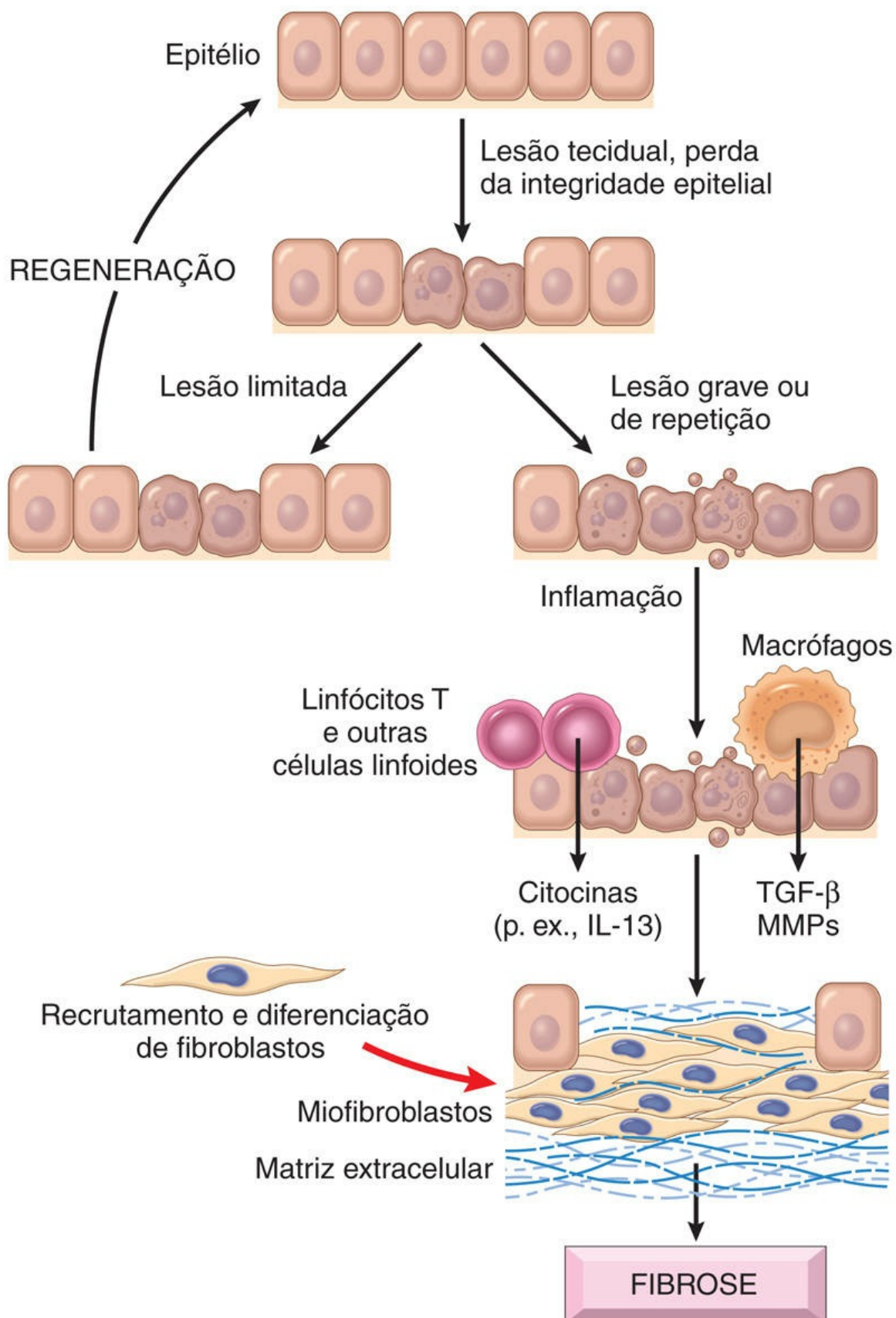



FIGURA 3.29 Mecanismos da fibrose. A injúria tecidual persistente leva a inflamação crônica e perda da arquitetura tecidual. As citocinas produzidas por macrófagos e outros leucócitos estimulam a migração e a proliferação de fibroblastos e miofibroblastos e a deposição de colágeno e outras proteínas da matriz extracelular. O resultado final é a substituição de tecido normal por fibrose.

Como discutido anteriormente, a principal citocina envolvida na fibrose é o TGF-β. Os mecanismos que levam ao aumento da atividade do TGF-β na fibrose não são precisamente conhecidos, mas a morte celular por necrose ou apoptose e a produção de ROS parecem ser gatilhos importantes, independentemente do tecido. As células que produzem colágeno em resposta à estimulação do TGF-β podem variar de acordo com o tecido. Na maioria dos órgãos, como no pulmão e rim, os miofibroblastos constituem a principal fonte de colágeno, mas as células estreladas são as principais produtoras de colágeno na cirrose hepática.

As doenças fibróticas incluem diversas doenças crônicas e debilitantes, como cirrose hepática, esclerose sistêmica (esclerodermia), doenças fibrosantes pulmonares (fibrose pulmonar idiopática, pneumoconiose e fibrose pulmonar induzida por fármacos ou radiação), doença renal em fase terminal e pericardite constritiva. Tais condições são discutidas nos capítulos pertinentes posteriores no livro. Como a fibrose é a principal causa de morbidade e mortalidade nessas condições, há grande interesse no desenvolvimento de fármacos antifibróticos.

Resumo

Cicatrização de ferida Cutânea e aspectos patológicos do reparo

- As principais fases da cicatrização de feridas cutâneas são inflamação, formação de tecido de granulação e remodelação da MEC.
- Feridas cutâneas podem cicatrizar pela união primária

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(primeira intenção) ou por união secundária (segunda intenção); a cicatrização secundária envolve cicatriz mais extensa e contração da ferida.

- A cicatrização das feridas pode ser influenciada por diversas condições, particularmente infecção e diabetes; o tipo, o volume e a localização da injúria são fatores importantes que influenciam o processo de cicatrização.
- A produção excessiva de MEC pode causar queloides na pele.
- A estimulação da síntese persistente de colágeno nas doenças inflamatórias crônicas leva à fibrose do tecido, muitas vezes com extensa perda tecidual e deficiência funcional.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med*. 2011;17:1371–1380. [Excelente revisão da biologia celular dos vasos linfáticos, suas funções nas reações imunes e inflamatórias e seu papel em doenças inflamatórias, neoplásicas e outras.]

Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:511. [Uma revisão das atividades pró- e anti-inflamatórias dos eicosanoides.]

Duffield JS, Lupher M, Thannickal VJ, et al. Host responses in tissue repair and fibrosis. *Ann Rev Pathol Mech Dis*. 2013;8:241. [Uma visão geral dos mecanismos celulares da fibrose, com ênfase no papel do sistema imune em reações fibróticas a infecções crônicas.]

Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*. 2014;6:265r6. [Moderna revisão das respostas do hospedeiro que contribuem para o reparo de tecidos.]

Flannagan RS, Jaumouillé V, Grinstein S. The cell biology of phagocytosis. *Ann Rev Pathol Mech Dis*. 2012;7:61–98. [Moderna discussão sobre os receptores envolvidos na fagocitose, o controle molecular do processo e a biologia e funções dos fagosomas.]

Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, et al. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med*. 2013;5:167sr1. [Excelente revisão dos atuais conceitos da patogênese da fibrose, enfatizando as funções das diferentes populações celulares, a matriz extracelular e o potencial para transformar o conhecimento básico no desenvolvimento de novas terapias.]

Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:232. [Excelente revisão sobre a biologia da IL-1 e o alvo terapêutico desta citocina em doenças inflamatórias.]

Hubmacher D, Apte SS. The biology of the extracellular matrix: novel insights. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:65–70. [Breve revisão das propriedades estruturais e bioquímicas da MEC.]

Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:49. [Excelente revisão do TNF, de suas vias de sinalização e do desenvolvimento e eficácia clínica dos inibidores do TNF.]

Khanapure SP, Garvey DS, Janero DR, et al. Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr Top Med Chem*. 2007;7:311. [Resumo das propriedades desta importante classe de mediadores inflamatórios.]

Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:159–175. [Excelente revisão da geração, do recrutamento, das funções e dos destinos dos neutrófilos e suas funções em diferentes tipos de reações inflamatórias.]

Kopp JL, Grompe M, Sander M. Stem cell versus plasticity in liver and pancreas regeneration. *Nat Cell Biol*. 2016;18:238. [Excelente revisão das contribuições relativas de células parenquimais e células-tronco para a regeneração de órgãos.]

Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA. The multifaceted functions of neutrophils. *Ann Rev Pathol Mech Dis*. 2014;9:181. [Excelente revisão da biologia dos neutrófilos.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

McAnully RJ. Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function, and role in disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:666. [Uma discussão sobre os dois principais tipos de células do estroma e suas funções no reparo tecidual e fibrose.]

Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140:871. [Uma discussão sobre as anormalidades que levam à inflamação crônica.]

Okin D, Medzhitov R. Evolution of inflammatory diseases. *Curr Biol*. 2012;22:R733–R740. [Interessante discussão conceitual sobre o equilíbrio entre o alto potencial do custo-benefício da resposta inflamatória e como esse equilíbrio pode ser perturbado por mudanças ambientais, representando a associação entre a inflamação e muitas doenças do mundo moderno.]

Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8:221. [Uma revisão da função das enzimas modificadoras da matriz no reparo tecidual.]

Ricklin D, Lambris JD. Complement in immune and inflammatory disorders. *J Immunol*. 2013;190:3831–3838: 3839-3847. [Dois artigos de acompanhamento sobre bioquímica e biologia do sistema do complemento e o desenvolvimento de agentes terapêuticos para alterar a atividade do complemento na doença.]

Rock KL, Latz E, Ontiveros F, et al. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:321–342. [Excelente discussão sobre como o sistema imunológico reconhece células necróticas e outros agentes lesivos não infecciosos.]

Romito A, Cobellis G. Pluripotent stem cells: current understanding and future directions. *Stem Cells Int*. 2016: [Epub 2015]. [Resumo sobre células-tronco pluripotentes endógenas e induzidas.]

Schmidt S, Moser M, Sperandio M. The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies. *Mol Immunol*. 2013;55:49–58. [Revisão dos mecanismos de recrutamento de leucócitos e deficiências de adesão de leucócitos.]

Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012;122:787–795. [Excelente revisão das subpopulações de macrófagos, sua geração e funções na inflamação, nas infecções, no câncer e nos distúrbios metabólicos.]

Stappenbeck TS, Miyoshi H. The role of stromal stem cells in tissue regeneration and wound repair. *Science*. 2009;324:1666. [Excelente revisão do papel das células-tronco do tecido em reparo.]

Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al. The pathogenesis of sepsis. *Ann Rev Pathol Mech Dis*. 2011;6:19. [Uma discussão sobre os conceitos atuais dos mecanismos patogênicos na sepse e no choque séptico.]

Welti J, Loges S, Dimmeler S, et al. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest*. 2013;123:3190. [Uma revisão de novos avanços na elucidação dos estímulos e controle da angiogênese e no desenvolvimento de terapias visando o processo.]

Zlotnik A, Yoshie O. The chemokine superfamily revisited. *Immunity*. 2012;36:705–716. [Excelente atualização sobre a classificação, as funções e a relevância clínica das quimiocinas e seus receptores.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Distúrbios Hemodinâmicos, Tromboembólicos e Choque

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A saúde das células e dos tecidos depende da circulação do sangue, que fornece oxigênio e nutrientes, removendo os resíduos gerados pelo metabolismo celular. Em condições normais, à medida que o sangue passa através dos leitos capilares, proteínas plasmáticas são retidas na vasculatura e há um pequeno movimento de água e eletrólitos dentro dos tecidos. Esse equilíbrio quase sempre é perturbado por condições patológicas que alteram a função endotelial, aumentam a pressão hidrostática vascular ou diminuem o conteúdo de proteína no plasma, e tudo isso promove o edema — o acúmulo de fluido resultante do movimento da água para os espaços extravasculares. Dependendo da gravidade do quadro e de sua localização, o edema pode apresentar efeitos mínimos ou intensos. Nas extremidades inferiores, o edema pode fazer com que o indivíduo perceba seus sapatos apertados, após um longo dia sedentário; nos pulmões, contudo, o líquido do edema pode preencher os alvéolos, causando hipóxia potencialmente fatal.

A integridade estrutural dos vasos sanguíneos é frequentemente comprometida pelo trauma. *Hemostasia* é o processo de coagulação sanguínea que impede o sangramento excessivo após uma lesão ao vaso sanguíneo. A hemostasia inadequada pode resultar em hemorragia, capaz de comprometer a perfusão tecidual regional e, se for maciça e rápida, pode causar hipotensão, choque e óbito. Por outro lado, a coagulação inadequada (trombose) ou a migração de tromboêmbolos (embolia) pode obstruir os vasos sanguíneos, causando potencialmente a morte celular isquêmica (infarto). De fato, o tromboembolismo é o cerne das três principais causas de morbidade e óbito nos países desenvolvidos: infarto do miocárdio, embolia pulmonar e acidente vascular encefálico (AVE).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Posto isso como prefácio, iniciaremos o capítulo discutindo sobre as condições associadas aos distúrbios hemodinâmicos que geram aumento de volume sanguíneo ao tecido.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Hiperemia e congestão

Hiperemia e congestão são termos que se referem ao aumento do volume sanguíneo, no interior dos vasos, em um tecido, mas apresentam diferentes mecanismos de base.* Hiperemia é um processo ativo resultante da dilatação arteriolar e aumento do influxo sanguíneo, como ocorre em locais de inflamação ou no músculo esquelético durante o exercício. Os tecidos hiperêmicos ficam mais avermelhados do que o normal devido ao ingurgitamento dos vasos por sangue oxigenado. *Congestão* é um processo passivo resultante do comprometimento do efluxo (saída) do sangue venoso de um tecido. Pode ocorrer sistemicamente, como na insuficiência cardíaca, ou localmente, como consequência de uma obstrução venosa isolada. Os tecidos congestos apresentam uma coloração vermelho-azulada anormal (*cianose*) originada a partir do acúmulo da hemoglobina desoxigenada na área afetada. Na congestão crônica de longa duração, a perfusão tecidual inadequada e a hipóxia persistente podem levar à morte celular parenquimatosa e à fibrose tecidual secundária, e a pressão hidrostática intravascular elevada pode causar edema ou, algumas vezes, ruptura dos capilares, o que causa hemorragias focais.

Morfologia

As superfícies de corte dos tecidos hiperêmicos ou congestos são úmidas e tipicamente exsudam sangue. Ao exame microscópico, a **congestão pulmonar aguda** caracteriza-se por capilares alveolares ingurgitados com sangue e graus variáveis de edema septal alveolar e hemorragia intra-alveolar. Na **congestão pulmonar crônica**, os septos se tornam espessados e fibróticos e os espaços alveolares contêm numerosos macrófagos repletos de hemossiderina ("células da insuficiência cardíaca") derivada das hemácias fagocitadas. Na **congestão hepática aguda**, a veia central* e os sinusoides estão distendidos com sangue, podendo ocorrer até necrose de hepatócitos localizados centralmente. Os hepatócitos periportais,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mais bem oxigenados devido à proximidade das arteríolas hepáticas, sofrem hipóxia menos grave e podem desenvolver apenas degeneração gordurosa reversível. Na **congestão hepática passiva crônica**, as regiões centrais dos lóbulos hepáticos, observadas no exame macroscópico, apresentam-se castanho-avermelhadas e ligeiramente reduzidas (devido à perda celular), contrastando com as zonas circunvizinhas do fígado que se apresentam acastanhadas, não congestas e algumas vezes com degeneração gordurosa (**fígado "em noz-moscada"**) (Fig. 4.1A). Os achados microscópicos incluem necrose de hepatócitos centrolobulares, hemorragia e macrófagos preenchidos com hemossiderina (Fig. 4.1B).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

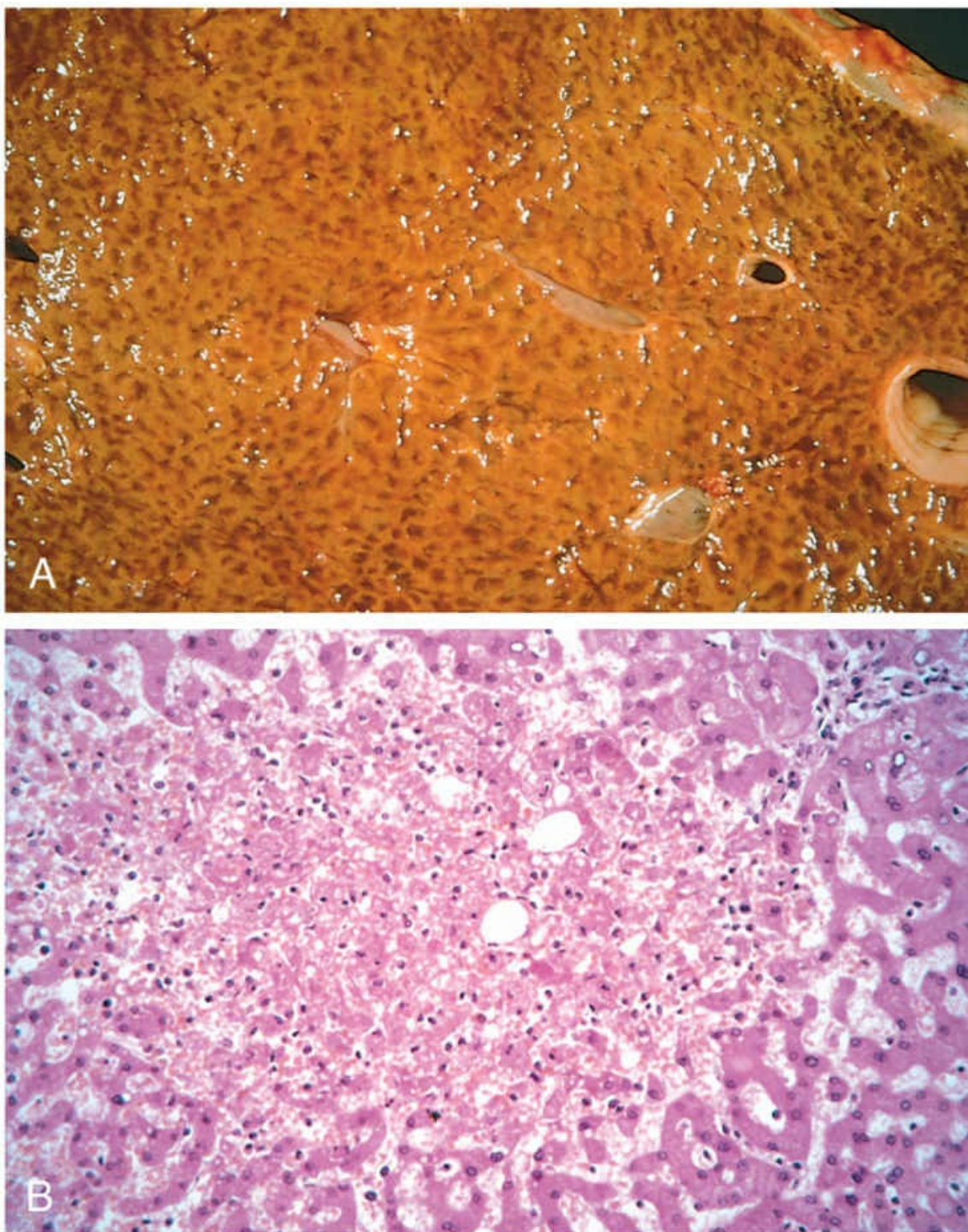



FIGURA 4.1 Fígado com congestão passiva crônica e necrose hemorrágica. (A) Nessa amostra de necrópsia, as áreas centrais apresentam-se vermelhas e ligeiramente deprimidas em comparação ao parênquima viável circundante, criando o "fígado em noz-moscada" (assim denominado por se assemelhar à superfície de corte de uma noz-moscada). (B) A preparação microscópica mostra necrose hepática centrolobular com hemorragia e células inflamatórias dispersas. (Cortesia do Dr. James Crawford.).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

* *Nota da Revisão Científica*: A veia central do fígado também é chamada centrolobular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Edema

Aproximadamente 60% do peso corporal magro é composto por água, da qual dois terços são intracelulares. A maior parte da água restante encontra-se em compartimentos extracelulares na forma de líquido intersticial; somente 5% da água corporal se encontram no plasma sanguíneo. Como já descrito anteriormente, edema é o acúmulo de fluido no espaço intersticial (dentro dos tecidos). O fluido extravascular também pode se acumular em cavidades corporais e tais acúmulos frequentemente são denominados coletivamente efusões. Exemplos incluem efusões na cavidade pleural (*hidrotórax*), na cavidade pericárdica (*hidropericárdio*) ou na cavidade peritoneal (hidroperitônio ou *ascite*). Anasarca é o edema grave, generalizado, caracterizado por grande tumefação dos tecidos subcutâneos e acúmulo de fluido nas cavidades corporais.*

A Tabela 4.1 lista as principais causas de edema. Os mecanismos do edema inflamatório estão amplamente relacionados com o aumento da permeabilidade vascular e são discutidos no Capítulo 3; as causas não inflamatórias são descritas na discussão a seguir.

Tabela 4.1

Causas de Edema

Pressão Hidrostática Aumentada

Retorno Venoso Comprometido

Insuficiência cardíaca congestiva

Pericardite constritiva

Ascite (cirrose hepática)

Obstrução ou compressão venosa

Trombose

Pressão externa (p. ex., massa)

Inatividade das extremidades inferiores em posição vertical prolongada

Dilatação Arteriolar

Calor

Desregulação neuro-humoral

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pressão Osmótica Plasmática Reduzida (Hipoproteinemia)

Glomerulopatias perdedoras de proteína (síndrome nefrótica)

Cirrose hepática (ascite)

Desnutrição

Gastrenteropatia perdedora de proteína

Obstrução Linfática

Inflamatória

Neoplásica

Pós-cirúrgica

Pós-irradiação

Retenção de Sódio

Ingestão excessiva de sal com insuficiência renal

Reabsorção tubular de sódio aumentada

Hipoperfusão renal

Secreção aumentada de renina-angiotensina-aldosterona

Inflamação

Inflamação aguda

Inflamação crônica

Angiogênese

Dados de Leaf A, Cotran RS: *Renal pathophysiology,* ed 3, Nova York, 1985, Oxford University Press, p 146.

O movimento de fluido entre os espaços vascular e intersticial é controlado principalmente por duas forças opostas — a pressão hidrostática vascular e a pressão coloidosmótica* produzida pelas proteínas plasmáticas. Normalmente, o fluxo de saída de fluido produzido pela pressão hidrostática na extremidade arteriolar da microcirculação é equilibrado pelo influxo na extremidade venular devido à pressão coloidosmótica ligeiramente elevada; portanto, há apenas um pequeno efluxo de líquido para o espaço intersticial, que é drenado pelos vasos linfáticos. A pressão hidrostática aumentada ou a pressão coloidosmótica diminuída causa maior movimento de água para dentro do interstício (Fig. 4.2). Isso, por sua vez, aumenta a pressão hidrostática tissular e, eventualmente, um novo equilíbrio é alcançado. O excesso de fluido do edema é removido pela drenagem linfática e retorna à circulação sanguínea via ducto torácico (Fig. 4.2).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

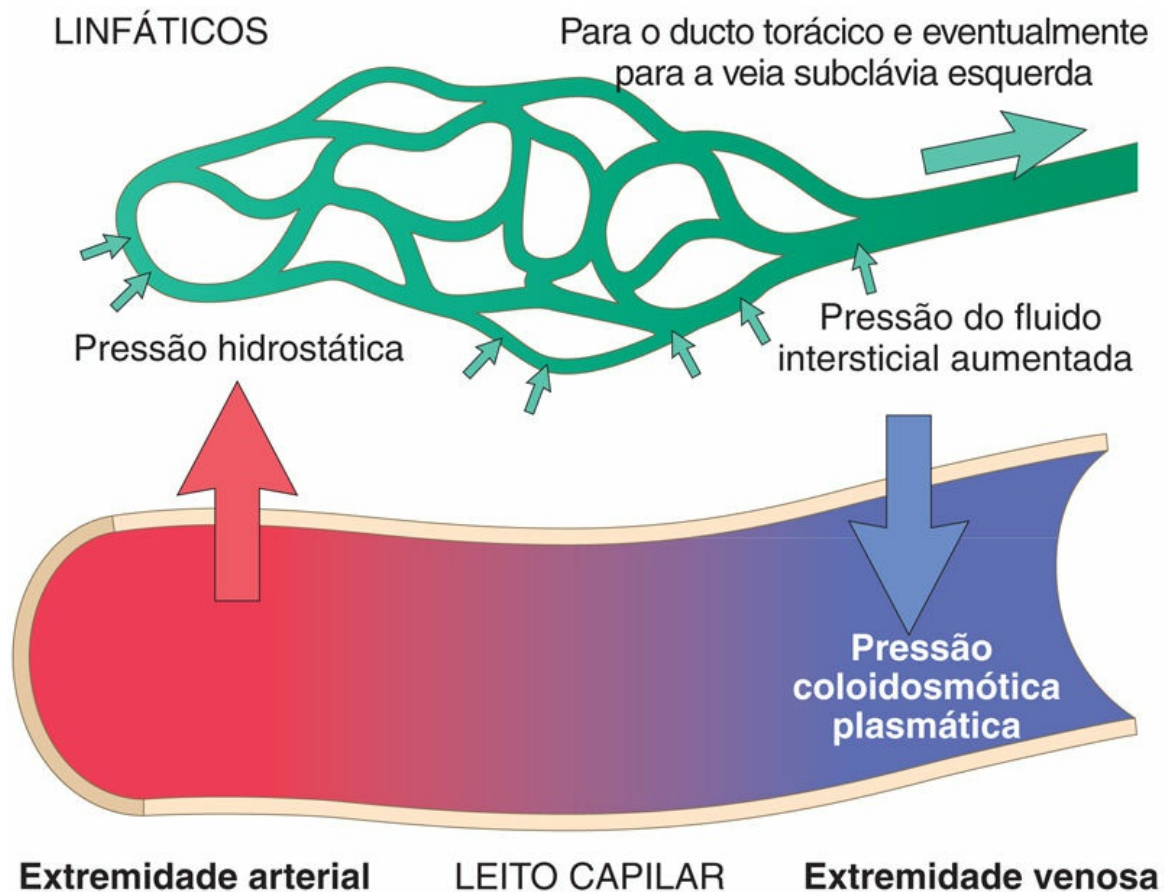



FIGURA 4.2 Fatores que influenciam o movimento de fluido através das paredes capilares. As forças hidrostática e osmótica capilares normalmente estão equilibradas, de modo que há pouco movimento de fluido para dentro do interstício. No entanto, o aumento da pressão hidrostática ou a redução da pressão osmótica plasmática causa acúmulo de fluido extravascular (edema). Os linfáticos teciduais drenam grande parte do excesso de fluido de volta à circulação por meio do ducto torácico; entretanto, se a capacidade de drenagem linfática for excedida, haverá a formação de edema tecidual.

O fluido do edema que se acumula devido ao aumento da pressão hidrostática ou redução da pressão coloidosmótica intravascular, tipicamente, é um transudato pobre em proteínas; ao contrário, devido ao aumento da permeabilidade vascular, o fluido do edema inflamatório é um exsudato rico em proteínas com elevada gravidade específica. Os pontos de corte usuais para a gravidade específica (<1,012 para transudatos e >1,020 para exsudados) ilustram o ponto, mas não são clinicamente úteis. Discutiremos a seguir as várias causas de edema.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pressão Hidrostática Aumentada

Aumentos na pressão hidrostática são causados principalmente por desordens que comprometem o retorno venoso. Aumentos locais da pressão intravascular causados, por exemplo, por uma trombose venosa profunda nos membros inferiores pode causar edema restrito à porção distal da perna acometida. Aumentos generalizados da pressão venosa, com resultante edema sistêmico, ocorrem mais comumente na insuficiência cardíaca congestiva (Cap. 11). A Fig. 4.3 ilustra os mecanismos interconectados subjacentes ao edema generalizado resultante da insuficiência cardíaca, renal e hepática. Vários fatores aumentam a pressão hidrostática em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Fig. 4.3). O débito cardíaco reduzido conduz a congestão venosa sistêmica e ao aumento da pressão hidrostática capilar. Ao mesmo tempo, a redução do débito cardíaco resulta em hipoperfusão renal, estimulando o eixo renina-angiotensina-aldosterona e induzindo a retenção de sódio e água (hiperaldosteronismo secundário). Em pacientes com função cardíaca normal, essa adaptação aumenta o enchimento e o débito cardíaco, melhorando desse modo a perfusão renal. Entretanto, o coração insuficiente geralmente não é capaz de aumentar seu débito em resposta aos aumentos compensatórios do volume sanguíneo. Em vez disso, segue-se um círculo vicioso de retenção de fluido, aumento da pressão hidrostática venosa e piora do edema. Se o débito cardíaco não for restaurado ou a retenção de água renal reduzida (p. ex., por restrição de sal ou tratamento com diuréticos ou antagonistas da aldosterona) esse *feedback positivo* continua. Como o hiperaldosteronismo secundário é uma característica comum do edema generalizado, a restrição de sal, os diuréticos e os antagonistas da aldosterona também são medidas valiosas no tratamento do edema generalizado resultante de causas não cardíacas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

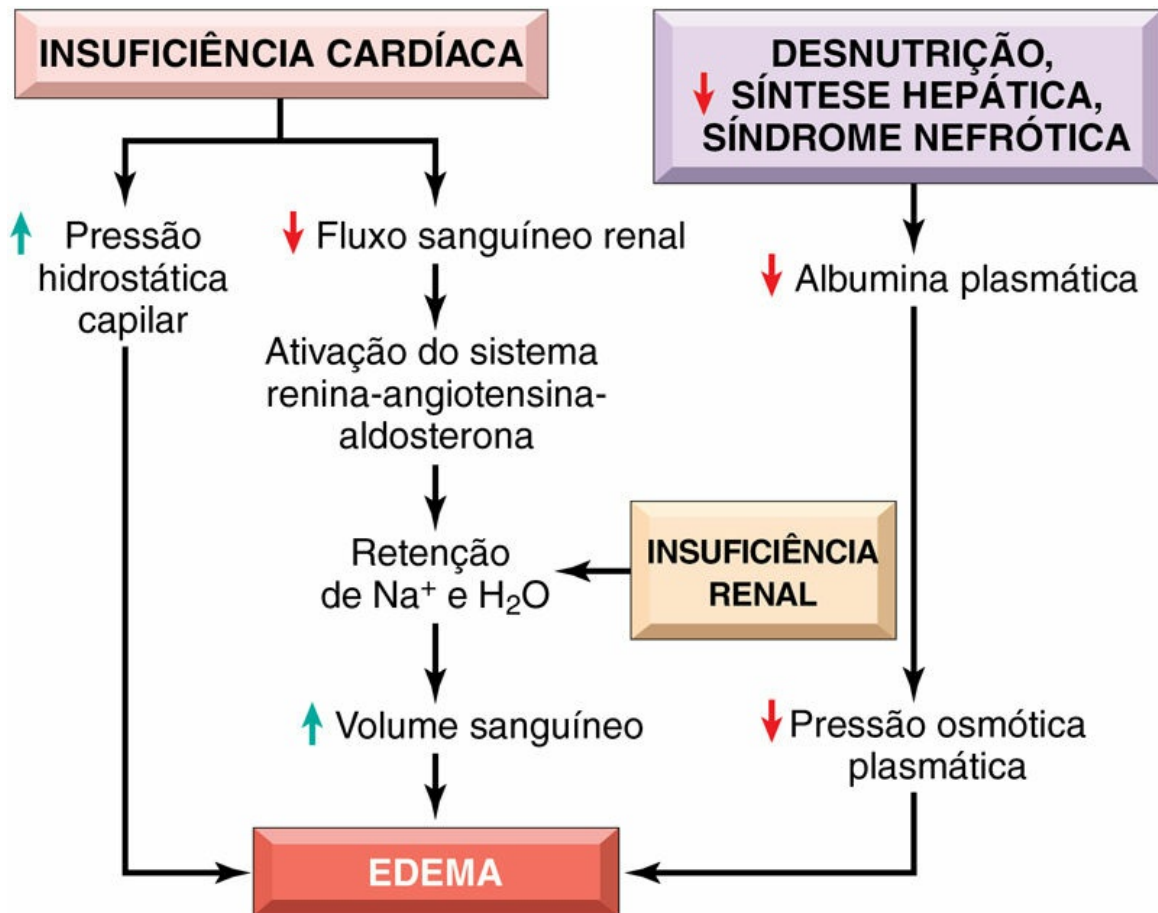



FIGURA 4.3 Vias que levam ao desenvolvimento de edema sistêmico devido a insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou pressão osmótica plasmática reduzida.

Pressão Osmótica Plasmática Reduzida

A redução da concentração de albumina plasmática leva à redução da pressão coloidosmótica sanguínea e à perda de fluido a partir da circulação. Em circunstâncias normais, a albumina é responsável por quase metade da proteína plasmática total. Portanto, condições nas quais a albumina da circulação é perdida ou sintetizada em quantidades inadequadas são as causas mais comuns de pressão osmótica plasmática reduzida. A *síndrome nefrótica* é a causa mais importante de perda de albumina sanguínea. Nas doenças caracterizadas por síndrome nefrótica (Cap. 14), os capilares glomerulares danificados tornam-se anormalmente permeáveis,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

levando à perda de albumina (e de outras proteínas plasmáticas) na urina e ao desenvolvimento de edema generalizado. Redução da síntese de albumina ocorre no quadro de doença hepática grave (p. ex., cirrose) (Cap. 16) e desnutrição proteica (Cap. 8). Independentemente da causa, níveis reduzidos de albumina levam, gradualmente, ao edema, volume intravascular reduzido, hipoperfusão renal e hiperaldosteronismo secundário. Infelizmente, maior retenção de sal e água pelos rins não só falha em corrigir o *déficit* de volume plasmático, como também exacerba o edema, pois o defeito primário — proteína sérica reduzida — persiste.

Obstrução Linfática

O edema pode ser resultado de obstrução linfática que compromete a reabsorção de fluidos dos espaços intersticiais. A drenagem linfática prejudicada e o consequente linfedema normalmente resultam de uma obstrução localizada causada por uma condição inflamatória ou neoplásica. Por exemplo, a filariose, uma infecção parasitária, pode causar edema acentuado da extremidade inferior e genitália externa (a chamada elefantíase), por produzir fibrose linfática e linfonodal inguinal. A infiltração e a obstrução dos linfáticos superficiais pelo câncer de mama podem causar edema da pele sobrejacente; a aparência característica de pequenas depressões na pele da mama afetada é chamada *peau d'orange* (pele em casca de laranja). Também pode ocorrer linfedema como complicação da terapia. Um quadro relativamente comum dessa entidade clínica ocorre em mulheres com câncer de mama submetidas a ressecção e/ou irradiação dos linfonodos axilares, que podem se romper e obstruir a drenagem linfática, resultando em grave linfedema do braço.

Retenção de Sódio e Água

A retenção excessiva de sal (e obrigatoriamente a água associada a isso) pode induzir o edema devido ao aumento da pressão hidrostática (por causa da expansão do volume intravascular) e redução da pressão osmótica plasmática. A retenção excessiva de sal e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

água é observada em diversas doenças que comprometem a função renal, incluindo glomerulonefrite pós- estreptocócica e insuficiência renal aguda (Cap. 14).

Morfologia

O edema é facilmente reconhecido macroscopicamente; o exame microscópico exibe clareamento e separação dos elementos da matriz extracelular (MEC). Embora qualquer tecido possa estar envolvido, o edema é encontrado com mais frequência em tecidos subcutâneos, pulmão e cérebro.

O **edema subcutâneo** pode ser difuso, mas em geral acumula-se preferencialmente nas partes do corpo posicionadas a uma maior distância em relação ao coração, onde as pressões hidrostáticas são maiores. Assim, o edema é tipicamente mais pronunciado nas pernas na posição ortostática e no sacro, no decúbito dorsal, constituindo uma relação denominada **edema dependente**.* A compressão digital sobre o tecido subcutâneo edemaciado desloca o fluido intersticial deixando uma depressão no formato da polpa digital; essa aparência é chamada **edema com cacifo**. O edema decorrente de **disfunção renal** ou **síndrome nefrótica** com frequência se manifesta primeiro nos tecidos conjuntivos frouxos (p. ex., nas pálpebras, causando edema periorbital). No **edema pulmonar**, em geral, os pulmões apresentam duas a três vezes seu peso normal, e ao corte revela um fluido espumoso, algumas vezes sanguinolento, que consiste em uma mistura de ar, fluido de edema e hemácias extravasadas. O **edema cerebral** (Cap. 23) pode ser localizado (p. ex., devido a um abscesso ou tumor) ou generalizado, dependendo da natureza e extensão do processo patológico ou lesão. No edema generalizado, os sulcos tornam-se estreitados, enquanto os giros ficam intumescidos e achatados contra o crânio.

---

* *Nota da Revisão Científica*: Também pode ser denominado *edema gravitacional*, uma vez que é afetado pela ação da gravidade e posição anatômica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

Os efeitos do edema são variáveis, desde um mero incômodo até um edema rapidamente fatal. É importante reconhecer o edema subcutâneo principalmente porque ele pode ser potencial sinalizador de doença cardíaca ou renal de base; no entanto, quando significativo, pode também comprometer a cicatrização das feridas ou a eliminação das infecções. O edema pulmonar é um problema clínico comum observado com mais frequência no quadro de insuficiência ventricular esquerda, mas também pode ocorrer na insuficiência renal, síndrome do desconforto respiratório agudo (Cap. 11) e em desordens inflamatórias e infecciosas do pulmão. Pode causar morte pela interferência na função ventilatória normal; além de impedir a difusão de oxigênio, o fluido do edema alveolar também cria um ambiente favorável para infecções. O edema cerebral é potencialmente fatal; se o entumescimento for grave, o cérebro pode sofrer herniação (projetar-se) através do forame magno. Com o aumento da pressão intracraniana, o suprimento vascular do tronco encefálico pode ser comprimido, levando ao óbito por lesão dos centros bulbares que controlam a respiração e outras funções vitais (Cap. 23).

Resumo

Edema

- Edema é o resultado do movimento de fluido da vasculatura para dentro do espaço intersticial; o fluido pode ser pobre em proteínas (transudato) ou rico em proteínas (exsudato).
- O edema pode ser causado por:
  - Aumento da pressão hidrostática (p. ex., insuficiência cardíaca)
  - Aumento da permeabilidade vascular (p. ex., inflamação)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Redução da pressão coloidosmótica que resulta em diminuição da albumina plasmática por:
  - Redução na síntese (p. ex., doença hepática, desnutrição proteica)
  - Aumento da perda (p. ex., síndrome nefrótica)
- Obstrução linfática (p. ex., inflamação ou neoplasia)
- Retenção de sódio (p. ex., insuficiência renal)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Hemorragia

Hemorragia, definida como o extravasamento de sangue dos vasos, ocorre mais frequentemente devido a lesões aos vasos sanguíneos ou à formação defeituosa do coágulo.* Conforme descrito anteriormente, o sangramento capilar pode ocorrer em tecidos cronicamente congestos. Trauma, aterosclerose ou erosão inflamatória ou neoplásica de um vaso também podem levar à hemorragia, que pode ser extensa se o vaso afetado for uma grande veia ou artéria.

O risco de hemorragia (muitas vezes, depois de uma lesão aparentemente insignificante) está aumentado em uma ampla variedade de distúrbios clínicos chamados coletivamente diáteses hemorrágicas. Esses distúrbios apresentam diversas causas e entre elas estão os defeitos hereditários e/ou adquiridos associados às paredes dos vasos, plaquetas ou fatores de coagulação, os quais devem funcionar corretamente para garantir a homeostase. Estes fatores serão discutidos na próxima seção. Aqui nos concentraremos nas características clínicas das hemorragias, independentemente da sua causa.

A hemorragia pode se manifestar com diferentes aparências e consequências clínicas.

- A hemorragia pode ser externa ou acumular-se dentro de um tecido como um *hematoma* que varia desde insignificante (p. ex., uma contusão) até fatal (p. ex., um hematoma retroperitoneal maciço resultante da ruptura de um aneurisma da aorta dissecante) (Cap. 10). Várias denominações são dadas aos grandes sangramentos dentro das cavidades corporais de acordo com a sua localização — *hemotórax*, *hemopericárdio*, *hemoperitônio* ou *hemartrose* (nas articulações). Extensas hemorragias podem ocasionalmente resultar em icterícia decorrente da destruição maciça de hemácias e hemoglobina.
- *Petéquias* são hemorragias diminutas (1 a 2 mm de diâmetro) na pele, membranas mucosas ou superfícies serosas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(Fig. 4.4A); entre suas causas estão o reduzido número de plaquetas (trombocitopenia), a função plaquetária defeituosa (trombocitopatia) e a perda de suporte da parede vascular, como na deficiência de vitamina C (Cap. 8).

- *Púrpura* consiste em hemorragias ligeiramente maiores (3 a 5 mm). A púrpura pode ser resultante das mesmas desordens que causam as petéquias, bem como por trauma, inflamação vascular (vasculite) e fragilidade vascular aumentada.
- *Equimoses* são hematomas subcutâneos maiores (1 a 2 cm) (coloquialmente chamadas contusões).* Hemácias extravasadas são fagocitadas e degradadas por macrófagos; as alterações características da coloração de uma contusão se devem à conversão enzimática de hemoglobina (cor vermelho-azulada) para bilirrubina (cor azul-esverdeada) e, eventualmente, em hemossiderina (castanho-dourada).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

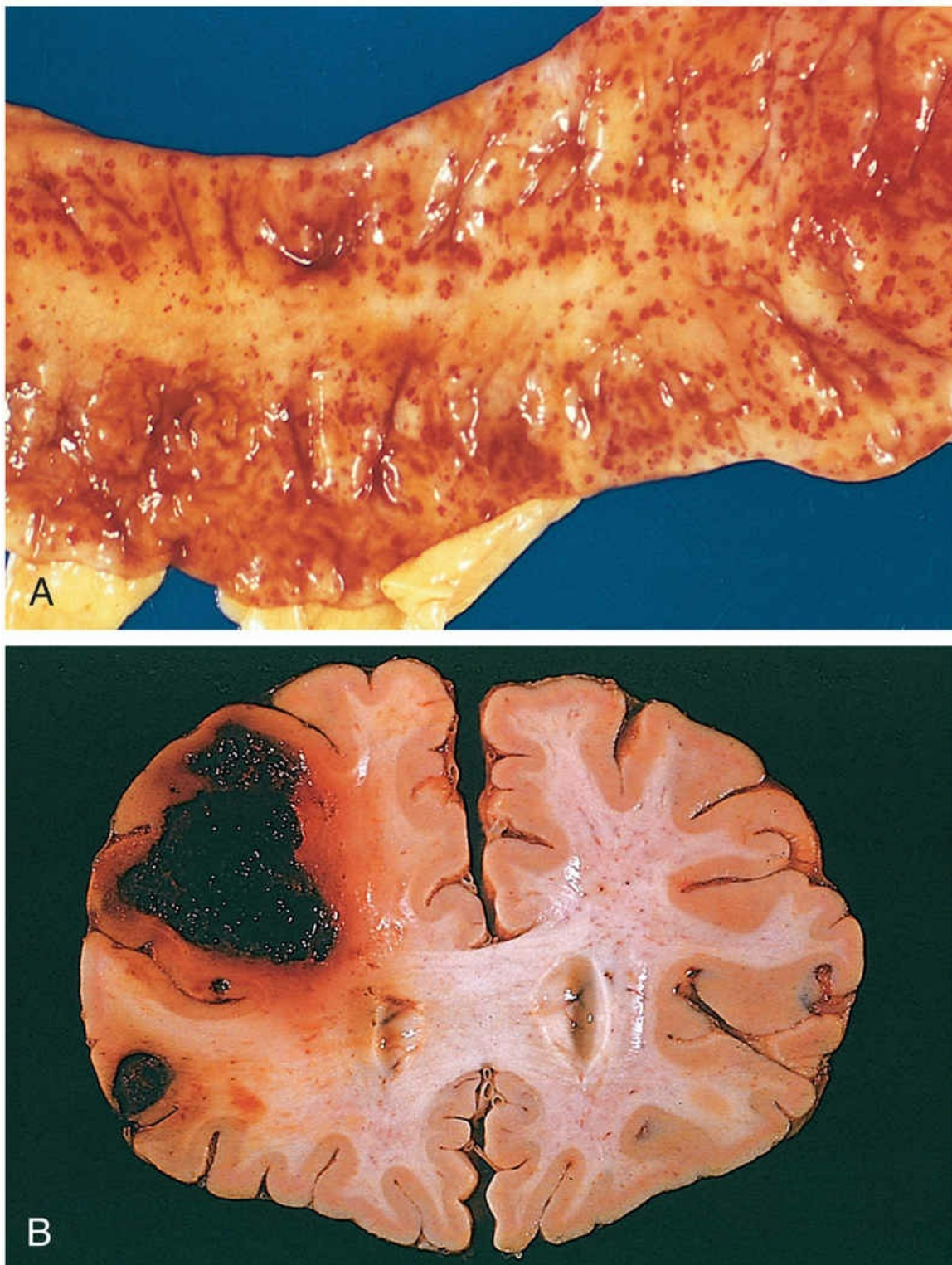



FIGURA 4.4 (A) Hemorragias petequiais puntiformes na mucosa colônica como consequência de trombocitopenia. (B) Hemorragia intracerebral fatal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A significância clínica de qualquer hemorragia em particular depende do volume de sangue perdido e da velocidade do sangramento. A perda rápida de até 20% do volume sanguíneo ou as perdas lentas de quantidades até maiores podem apresentar pouco impacto sobre adultos saudáveis; perdas maiores, entretanto, podem causar choque hemorrágico (hipovolêmico) (discutido mais adiante). O local da hemorragia também é importante; o sangramento que seria insignificante nos tecidos subcutâneos pode causar morte se localizado no cérebro (Fig. 4.4B). Por fim, a perda sanguínea externa crônica ou recorrente (p. ex., por úlcera péptica ou sangramento menstrual) muitas vezes culmina em anemia ferropriva como consequência da perda de ferro na hemoglobina. Em contrapartida, o ferro é reciclado com eficiência a partir das hemácias fagocitadas; assim, o sangramento interno (p. ex., um hematoma) não leva à deficiência de ferro.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Hemostasia e trombose

A hemostasia normal compreende uma série de processos regulados que culmina na formação de um coágulo[*] de sangue que limita o sangramento de um vaso lesado. A contraparte patológica da hemostasia é a trombose, a formação de coágulo sanguíneo (trombo) dentro de vasos intactos, não lesados. A discussão inicia-se com a hemostasia normal e sua regulação, e segue apresentando as causas e consequências da trombose.[**]

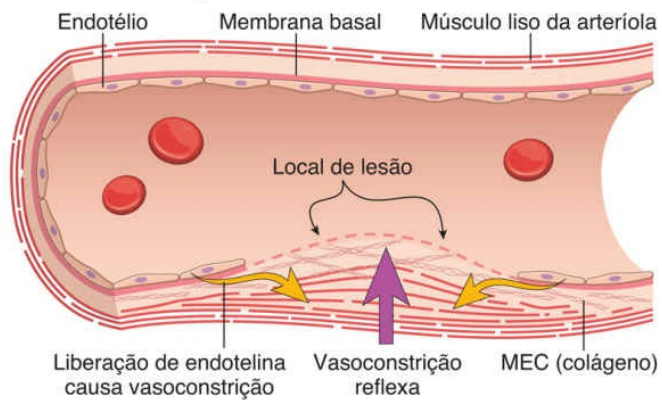
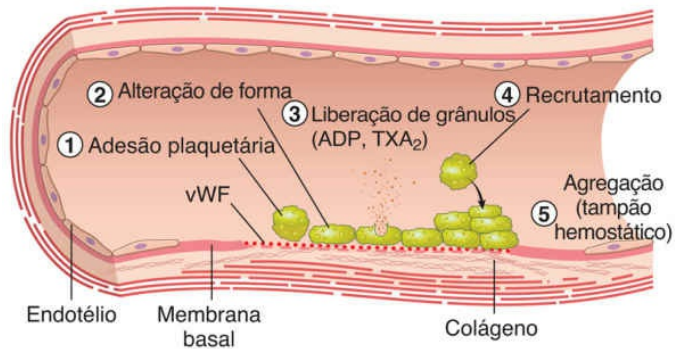
Hemostasia Normal

A hemostasia é um processo precisamente orquestrado envolvendo as plaquetas, os fatores de coagulação e o endotélio, que ocorre no local de lesão vascular e culmina na formação de um tampão fibrinoplaquetário, que serve para evitar ou limitar a extensão do sangramento. A sequência geral das etapas que conduzem a hemostasia em um local de lesão vascular é exibida na Fig. 4.5.

- A *vasoconstrição arteriolar* ocorre imediatamente e reduz intensamente o fluxo sanguíneo para a área lesionada (Fig. 4.5A). Essa etapa é mediada por mecanismos reflexos neurogênicos, aumentados pela secreção local de fatores, como a *endotelina*, um potente vasoconstritor derivado do endotélio. Esse efeito é transitório, porém, o sangramento rapidamente retornaria se não fosse a ativação de plaquetas e dos fatores de coagulação.
- *Hemostasia primária: a formação do tampão plaquetário*. A descontinuidade do endotélio expõe o fator de von Willebrand (vWF) e o colágeno subendotelial, que promovem a adesão e ativação das plaquetas. A ativação plaquetária resulta em uma alteração importante de sua forma (de pequenos discos arredondados para placas achatadas com protuberâncias espiculadas que aumentam sensivelmente a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sua área de superfície), bem como na liberação de grânulos de secreção. Dentro de minutos, os produtos secretados recrutam mais plaquetas, que sofrem *agregação* e formam um *tampão hemostático primário* (Fig. 4.5B).

- *Hemostasia secundária: deposição de fibrina.* A lesão vascular também expõe o *fator tecidual* no local da lesão. O fator tecidual é uma glicoproteína pró-coagulante, envolta por membrana, normalmente expressa pelas células subendoteliais na parede dos vasos, como as células musculares lisas e os fibroblastos. O fator tecidual liga-se e ativa o fator VII (ver mais adiante) que desencadeia a cascata de reações que culminam na geração da *trombina*. A trombina cliva o fibrinogênio circulante formando *fibrina* insolúvel, o que gera uma malha de fibrina e também é um potente ativador adicional de plaquetas, que servem para potencializar o tampão hemostático. Essa sequência, denominada *hemostasia secundária*, consolida o tampão plaquetário inicial (Fig. 4.5C).
- *Estabilização e reabsorção do tampão hemostático*. A fibrina polimerizada e as plaquetas agregadas sofrem contração para formar um *tampão sólido e permanente* que impede ainda mais a hemorragia. Nesta fase, os mecanismos contrarregulatórios (p. ex., *ativador de plasminogênio tecidual, t-PA produzido por células endoteliais*) estão em movimento para limitar a coagulação ao local da lesão (Fig. 4.5D) e eventualmente desencadear reabsorção do tampão e reparo do tecido.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

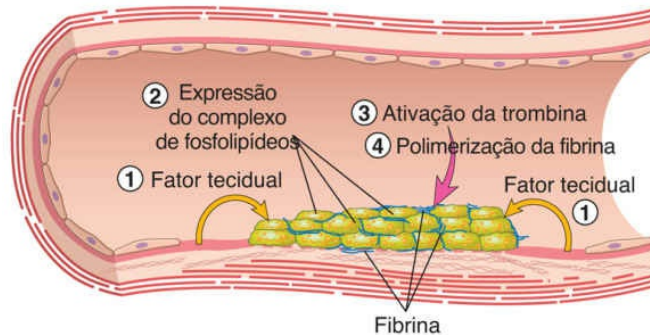
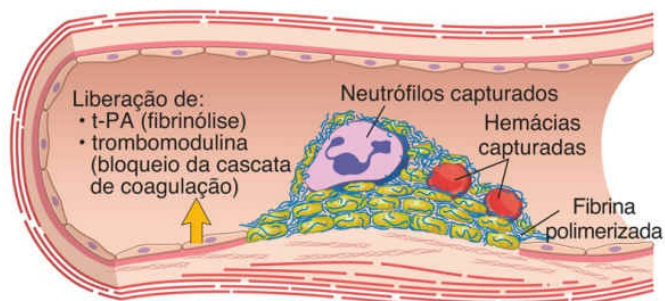



FIGURA 4.5 Hemostasia normal. (A) Após lesão vascular, fatores neuro-humorais locais induzem vasoconstrição transitória. (B) Plaquetas se ligam através dos receptores de glicoproteína Ib (GpIb) ao fator de von Willebrand (fvW) na matriz extracelular (MEC) exposta e são ativadas, sofrendo alteração de forma e liberação de grânulos. A liberação da adenosina difosfato (ADP) e do tromboxano A_2 (TxA_2) induzem a agregação plaquetária adicional pela ligação dos receptores de Gp IIb-IIIa ao fibrinogênio, formando o tampão hemostático primário. (C) Ativação local da cascata de coagulação (envolvendo fator tecidual e fosfolipídeos plaquetários) resulta na polimerização de fibrina, "cimentando" as plaquetas em um tampão hemostático secundário definitivo. (D) Mecanismos contrarregulatórios, mediados pelo ativador de plasminogênio tecidual (t-PA, um produto fibrinolítico) e trombomodulina, restringem o processo hemostático ao local da lesão.

Deve-se ressaltar que as células endoteliais são os reguladores centrais de hemostasia; o equilíbrio entre as atividades antitrombóticas e pró-trombóticas do endotélio determina se ocorre formação, propagação ou dissolução do trombo. As células endoteliais normais expressam uma variedade de *fatores anticoagulantes* que inibem a agregação plaquetária, a coagulação, e promovem fibrinólise; após a lesão ou a ativação, porém, esse equilíbrio se altera, e as células endoteliais adquirem inúmeras atividades *pró-coagulantes* (ativação de plaquetas e dos fatores de coagulação, descritos a seguir e apresentados na Fig. 4.11). Além do trauma, o endotélio pode ser ativado por patógenos microbianos, forças hemodinâmicas e uma série de mediadores pró-inflamatórios. Retornaremos à discussão sobre o papel pró-coagulante e anticoagulante do endotélio após uma discussão detalhada sobre o papel das plaquetas e fatores de coagulação na hemostasia, uma vez que o endotélio modula as funções plaquetárias e pode desencadear a coagulação.

As seções seguintes descrevem as funções das plaquetas, dos fatores de coagulação e do endotélio na hemostasia em maiores detalhes, seguindo o esquema ilustrado na Figura 4.5.

Plaquetas

As plaquetas desempenham um papel crítico na hemostasia normal

******ebook converter DEMO Watermarks*******

por meio da formação um tampão hemostático primário, que inicialmente sela os defeitos vasculares e proporciona uma superfície que recruta e concentra os fatores de coagulação ativados. As plaquetas são fragmentos celulares anucleados, em forma de disco, presentes na corrente sanguínea, que se originam dos megacariócitos medulares. A função plaquetária depende de vários receptores de glicoproteína da família das integrinas, um citoesqueleto contrátil e dois tipos de grânulos citoplasmáticos. Os *grânulos-α* possuem a molécula de adesão P-selectina nas suas membranas (Cap. 3) e contêm proteínas envolvidas na coagulação, como o fibrinogênio, o fator de coagulação V e o vWF, bem como fatores proteicos que podem estar envolvidos na cicatrização de feridas, como a fibronectina, o fator de plaquetas 4 (uma quimiocina ligante de heparina), o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e o fator de crescimento transformante β. Os *grânulos densos* (ou δ) contêm difosfato de adenosina (ADP) e trifosfato de adenosina, cálcio ionizado, serotonina e epinefrina.

Após uma lesão vascular traumática, as plaquetas encontram constituintes do tecido conjuntivo subendotelial, como colágeno e vWF. Em contato com estas proteínas, plaquetas sofrem uma sequência de reações que culminam na formação de um tampão plaquetário (Fig. 4.5B).

- A *adesão plaquetária* é mediada amplamente por interações com o vWF, que age como uma ponte entre a glicoproteína Ib do receptor da superfície das plaquetas (GpIb) e o colágeno exposto (Fig. 4.6). Notavelmente, as deficiências genéticas de vWF (doença de von Willebrand, Cap. 14) ou GpIb (síndrome de Bernard-Soulier) resultam em distúrbios hemorrágicos, o que atesta a importância destes fatores.
- As *plaquetas alteram sua forma rapidamente* após a adesão, convertidas de discos lisos para esferas com numerosas extensões citoplasmáticas longas e espiculadas, aumentando em muito a área de superfície (semelhantes a "ouriços do mar"). Esta mudança é acompanhada por alterações na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

glicoproteína IIb/IIIa que aumenta a sua afinidade para o fibrinogênio (ver mais adiante), e pela translocação de *fosfolipídeos carregados negativamente* (particularmente fosfatidilserina) para a superfície da plaqueta. Estes fosfolipídeos se ligam ao cálcio e servem como locais de nucleação para a montagem de complexos de fatores de coagulação.

- *Secreção (reação de liberação) do conteúdo dos grânulos* ocorre juntamente com as alterações conformacionais; estes dois eventos são, muitas vezes, denominados *ativação plaquetária*. A ativação plaquetária é desencadeada por uma série de fatores, incluindo a trombina e o ADP. A trombina ativa as plaquetas através de um tipo especial de receptor acoplado a proteína G denominado *receptor ativado por protease* (PAR), que é ativado por clivagem proteolítica promovida pela trombina. O ADP é um componente dos grânulos densos; assim, a ativação plaquetária e a liberação de ADP geram ciclos adicionais de ativação das plaquetas, um fenômeno chamado *recrutamento*. As plaquetas ativadas também produzem a prostaglandina tromboxano A2 (TXA2), um potente indutor da agregação plaquetária. O ácido acetilsalicílico (Aspirina®) inibe a agregação plaquetária e produz uma discreta tendência ao sangramento, por inibir a cicloxigenase, uma enzima plaquetária necessária para a síntese do TXA2. Embora o fenômeno seja menos bem caracterizado, suspeita-se também que os fatores de crescimento liberados pelas plaquetas contribuem para o reparo da parede do vaso após lesão.
- *Agregação plaquetária* após sua ativação. A alteração conformacional na glicoproteína IIb/IIIa que ocorre na ativação das plaquetas permite a ligação do fibrinogênio, um grande polipeptídeo plasmático, bivalente, que forma pontes entre as plaquetas adjacentes, causando sua agregação. Previsivelmente, a deficiência hereditária de GPIIb-IIIa causa um distúrbio hemorrágico chamado *trombastenia de Glanzmann*. A onda inicial de agregação é reversível, mas a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ativação simultânea de trombina estabiliza o tampão plaquetário, causando maior ativação e agregação de plaquetas e promove a *contração irreversível das plaquetas*. A contração das plaquetas é dependente do citoesqueleto e consolida as plaquetas agregadas. Paralelamente, a trombina também converte o fibrinogênio em *fibrina insolúvel*, cimentando as plaquetas no lugar, criando o *tampão hemostático secundário* definitivo. Células e leucócitos aprisionados são encontrados em tampões hemostáticos, em parte devido a adesão de leucócitos à P-selectina expressa nas plaquetas ativadas.

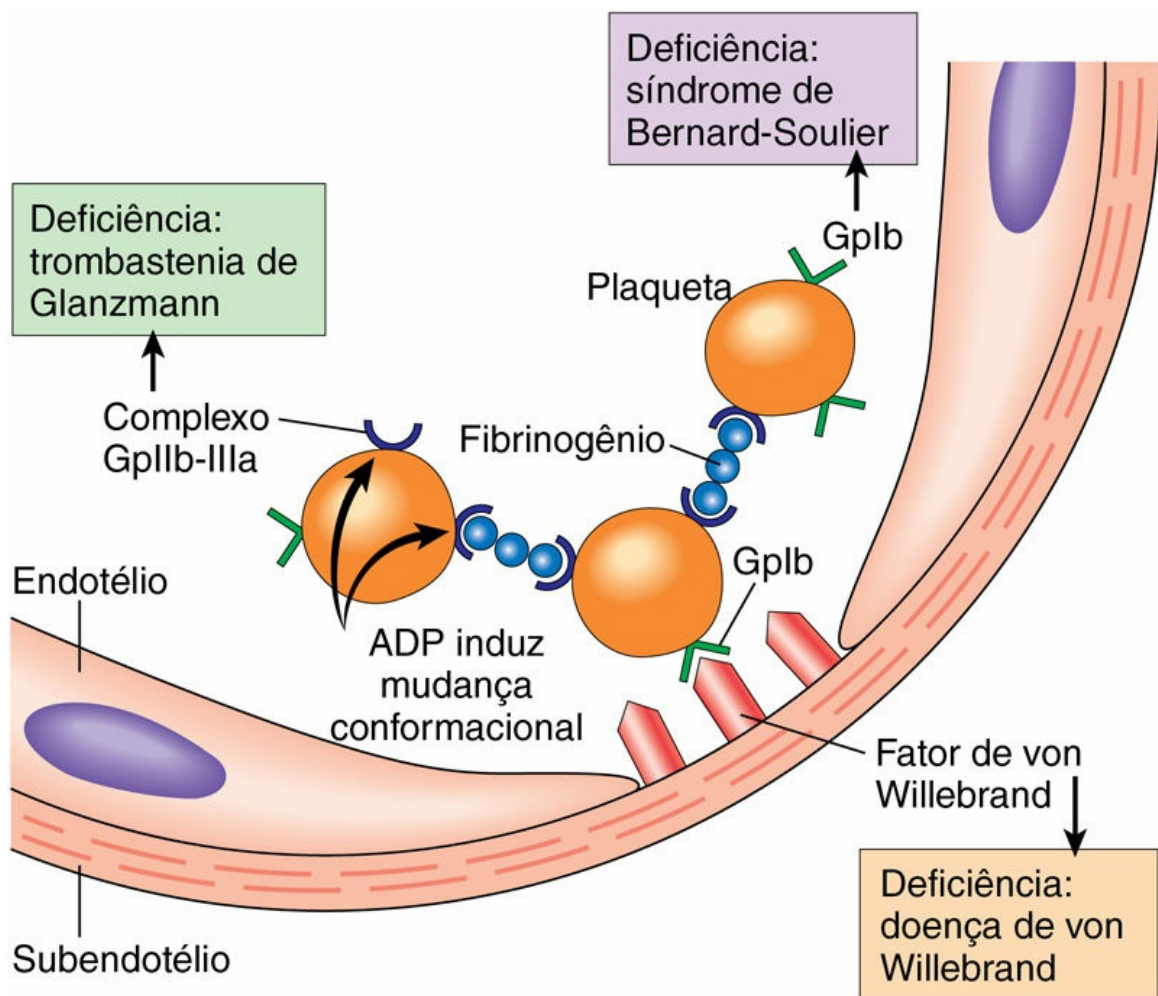



FIGURA 4.6 Adesão e agregação plaquetárias. O fator de Von Willebrand (vWF) atua como uma ponte de adesão entre o colágeno

******ebook converter DEMO Watermarks*******

subendotelial e o receptor das plaquetas glicoproteína Ib (GpIb). A agregação plaquetária ocorre através da ligação do fibrinogênio aos receptores de plaquetas GPIIb-IIIa, entre diferentes plaquetas. As deficiências congênitas nos diferentes receptores ou moléculas de ligação causam as doenças indicadas nos quadros coloridos. *ADP*, difosfato de adenosina.

Resumo

Adesão, ativação e agregação plaquetária

- A lesão endotelial expõe a MEC da membrana basal subjacente; as plaquetas aderem à MEC, principalmente, por meio da ligação dos receptores plaquetários de GpIb ao fvW.
- A adesão leva à ativação plaquetária, um evento associado à secreção dos conteúdos de grânulos plaquetários, incluindo o cálcio (um cofator para as várias proteínas de coagulação) e o ADP (um mediador de mais ativação plaquetária); alterações importantes da forma e composição da membrana; bem como ativação dos receptores GpIIb/IIIa.
- Os receptores GpIIb/IIIa nas plaquetas ativadas formam ligações cruzadas em ponte com o fibrinogênio, levando à agregação plaquetária.
- A concomitante ativação de trombina promove a deposição de fibrina, cimentando o tampão plaquetário no local de formação.

Cascata da Coagulação

A cascata da coagulação é um conjunto de reações enzimáticas amplificadoras que culminam com a formação de um coágulo de fibrina insolúvel. Conforme discutido mais adiante, a dependência da formação de coágulos difere em vários fatores entre os testes laboratoriais realizados em tubos de ensaio laboratorial e nos vasos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sanguíneos *in vivo* (Fig. 4.7). No entanto, a coagulação *in vitro* e *in vivo* seguem os mesmos princípios, como discutido a seguir.

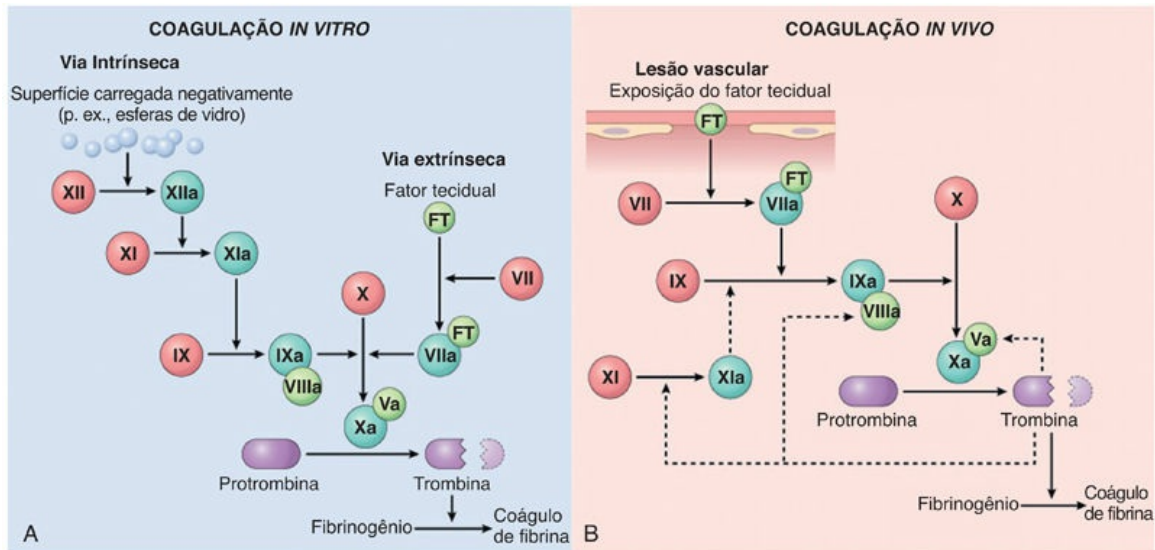



FIGURA 4.7 A cascata de coagulação *in vitro* (laboratorial) e *in vivo*. (A) Em laboratório, a coagulação é iniciada por meio do acréscimo de fosfolipídeos, cálcio e uma substância carregada negativamente, como esferas de vidro (via intrínseca) ou uma fonte de fator tecidual (via extrínseca). (B) *In vivo*, o fator tecidual é o principal iniciador da coagulação, que é amplificada por alças de *feedback* envolvendo trombina (linhas tracejadas). Os polipeptídeos em vermelho são fatores inativos, os polipeptídeos em verde-escuro são fatores ativos, enquanto os polipeptídeos em verde-claro correspondem aos cofatores.

A cascata de reações nas vias pode ser comparada a uma “dança” na qual os fatores de coagulação são passados de um parceiro para o outro (Fig. 4.8). Cada passo da reação envolve uma enzima (um fator de coagulação ativado), um substrato (na forma de pró-enzima inativa de um fator de coagulação) e um cofator (acelerador da reação). Estes componentes são montados em uma superfície fosfolipídica de carga negativa, que é proporcionada pelas plaquetas ativadas. A montagem dessa reação complexa também depende do cálcio, que se liga aos resíduos de ácido glutâmico γ carboxilados presentes nos fatores II, VII, IX e X. As reações enzimáticas que produzem ácido glutâmico γ carboxilado utilizam a vitamina K como cofator e são antagonizadas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

por fármacos, como a varfarina, um anticoagulante amplamente utilizado.

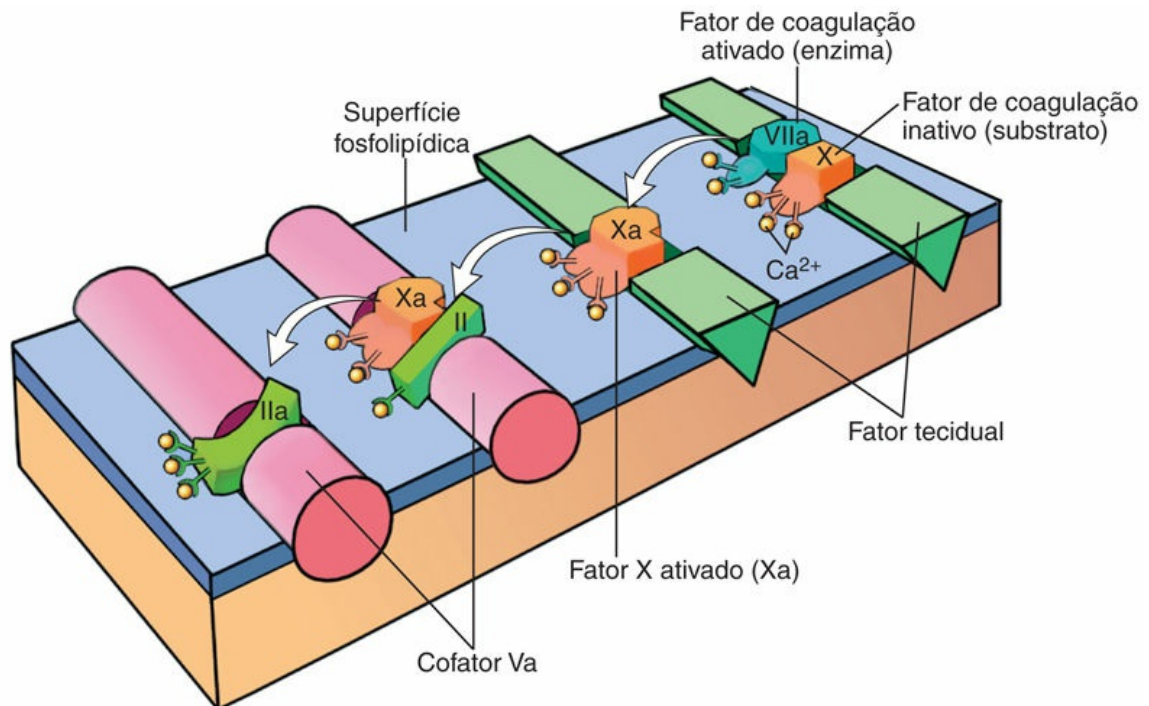



FIGURA 4.8 Conversão sequencial do fator X em fator Xa através da via extrínseca, seguido por conversão do fator II (protrombina) a fator IIa (trombina). O complexo da reação inicial é composto por uma protease (fator VIIa), um substrato (fator X), e um acelerador da reação (fator tecidual) reunidos em uma superfície fosfolipídica das plaquetas. Os íons de cálcio mantêm os componentes unidos em conjunto e são essenciais para a reação. O fator Xa ativado então torna-se uma protease para o segundo complexo adjacente da cascata, convertendo protrombina em trombina (fator IIa) na presença de um acelerador de reação diferente, o fator Va.

Com base em testes realizados em laboratórios clínicos, a cascata de coagulação é tradicionalmente dividida em *via extrínseca* e *via intrínseca* (Fig. 4.7A).

- O *tempo de protrombina* (TP) é um teste que avalia a função das proteínas na via extrínseca (fatores VII, X, V, II [protrombina] e fibrinogênio). De forma sucinta, fator tecidual, fosfolipídeos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

e cálcio são adicionados ao plasma e o tempo decorrido para a formação de um coágulo de fibrina é registrado.

- O *tempo de tromboplastina parcial* (TTP) é um teste que avalia a atividade das proteínas na via intrínseca (fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, II e fibrinogênio). Neste teste, a coagulação plasmática inicia-se com adição de partículas de carga negativa (p. ex., vidro fosco) que ativam o fator XII (fator de Hageman) juntamente com fosfolipídeos e cálcio, e o tempo para a formação do coágulo de fibrina é registrado.

Embora os ensaios de PT e PTT sejam de grande utilidade para avaliação da função dos fatores de coagulação nos pacientes, eles não recapitulam os eventos da coagulação *in vivo*. Isto é mais claramente identificado considerando os efeitos clínicos das deficiências de vários fatores de coagulação. As deficiências dos fatores V, VII, VIII, IX e X estão associadas a distúrbios hemorrágicos moderados a graves, e a deficiência de protrombina é incompatível com a vida. Em contraste, a deficiência do fator XI está associada apenas a sangramentos discretos e os indivíduos com deficiência do fator XII não apresentam sangramentos, sendo, na verdade, suscetíveis a trombose. O efeito paradoxal da deficiência do fator XII pode ser explicado pelo envolvimento do fator XII na via de fibrinólise (discutida mais adiante); além disso, embora haja algumas evidências em modelos experimentais que sugerem que o fator XII pode promover trombose em determinadas circunstâncias, a relevância destas observações para a doença trombótica humana ainda precisa ser determinada.

Com base nos efeitos da deficiência de vários fatores nos seres humanos, acredita-se que, *in vivo*, o complexo fator VIIa/fator tecidual seja o ativador mais importante do fator IX e o complexo fator IXa/fator VlIIa seja o ativador mais importante do fator X (Fig. 4.7B). A tendência a sangramento discreto observada em pacientes com deficiência do fator XI provavelmente é explicada pela capacidade da trombina ativar o fator XI (bem como os fatores V e VIII), um mecanismo de *feedback* que amplifica a cascata da coagulação.

Entre os fatores de coagulação, a trombina é o mais importante,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

porque as suas várias atividades enzimáticas controlam diferentes aspectos da hemostasia e ligam a coagulação à inflamação e ao reparo. Entre as atividades mais importantes da trombina estão:

- *Conversão de fibrinogênio em rede de fibrina* (*fibrina entrecruzada*). A trombina converte diretamente o fibrinogênio solúvel em monômeros de fibrina que se polimerizam em fibrila insolúvel e amplifica o processo da coagulação não somente através da ativação do fator XI, mas também através da ativação de dois cofatores críticos: fator V e fator VIII. A fibrina também estabiliza o tampão hemostático secundário por meio da ativação do fator XIII, que entrecruza covalentemente a fibrina.
- *Ativação plaquetária*. A trombina é um potente indutor da ativação e agregação das plaquetas por causa da sua capacidade de ativar PARs, ligando deste modo a função das plaquetas à coagulação.
- *Efeitos pró-inflamatórios*. Os PARs também são expressos nas células inflamatórias, no endotélio e outros tipos celulares (Fig. 4.9); acredita-se que a ativação destes receptores pela trombina medeia efeitos pró-inflamatórios que contribuem para o reparo dos tecidos e para angiogênese.
- *Efeitos anticoagulantes*. Notavelmente, através de mecanismos descritos mais adiante, ao encontrar o endotélio normal a trombina altera-se de pró-coagulante para anticoagulante; reversão dessa função evita que os coágulos se estendam para além do local da lesão vascular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

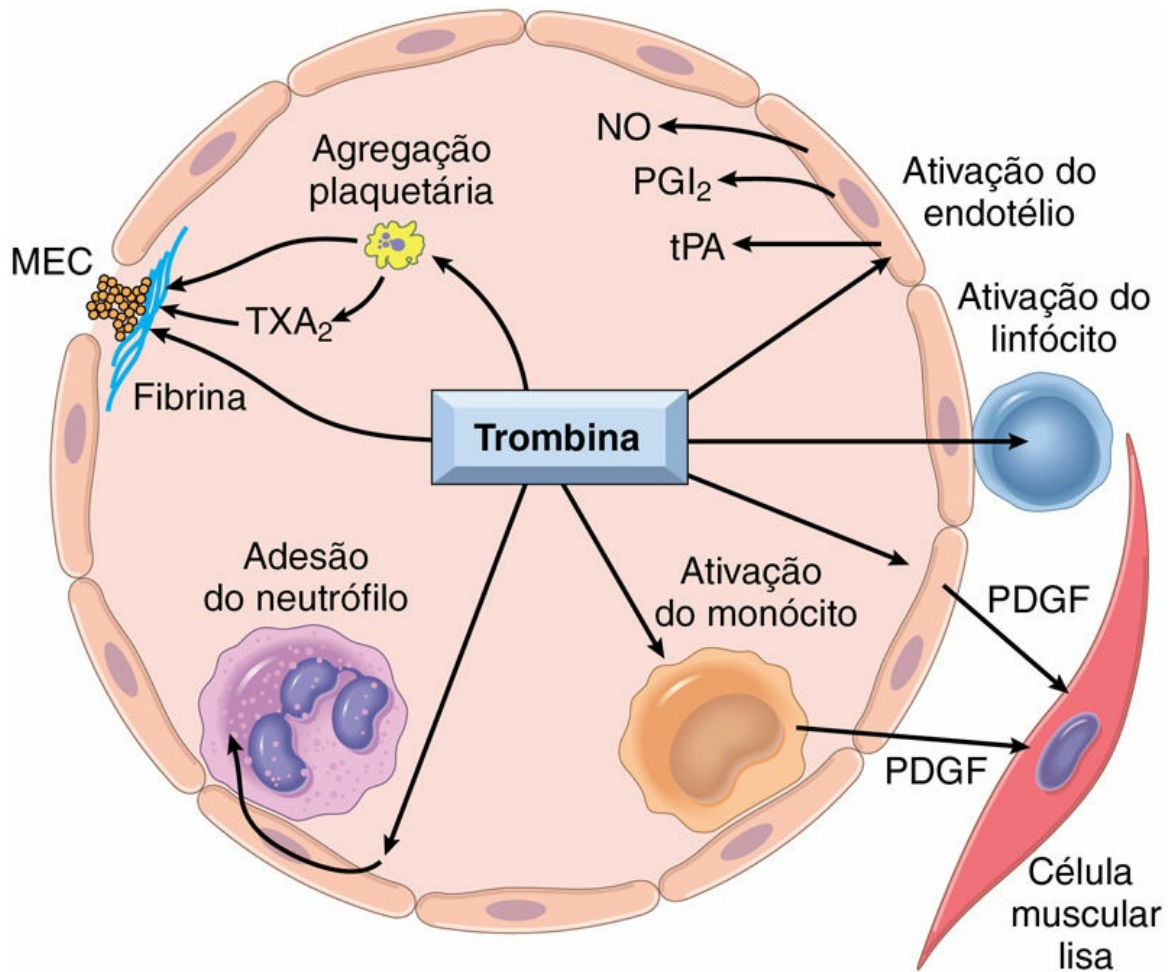



FIGURA 4.9 Papel da trombina na hemostasia e na ativação celular. A trombina gera fibrina por clivagem do fibrinogênio, ativa o fator XIII (responsável pela ligação entrecruzada da fibrina em um coágulo insolúvel) e ativa vários outros fatores de coagulação, amplificando assim a cascata de coagulação (Fig. 4.7). Através de receptores ativados por proteases (PARs), a trombina ativa (1) agregação de plaquetas e secreção de TXA_2; (2) endotélio, que responde através da geração de moléculas de adesão de leucócitos e vários mediadores fibrinolíticos (t-PA), vasoativos (NO, PGI_2) ou de citocinas (PDGF); e (3) leucócitos, aumentando a adesão ao endotélio. *MEC*, matriz extracelular; *NO*, óxido nítrico; *PDGF*, fator de crescimento derivado de plaquetas; *PGI_2*, prostaglandina I_2 (prostaciclina); *TXA_2*, tromboxano A_2; *tPA*, ativador do plasminogênio tecidual. Ver a Fig. 4.11 para atividades anticoagulantes mediadas pela trombina através da via trombomodulina. (Cortesia de Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute, University of California at San Francisco, São Francisco, Califórnia.)

Fatores que Limitam a Coagulação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Uma vez iniciada, a coagulação deve permanecer restrita ao local da lesão vascular para evitar consequências deletérias. Um dos fatores limitantes é a simples diluição; o fluxo sanguíneo passa pelo local da lesão "lavando" os fatores de coagulação ativados, que são removidos pelo fígado rapidamente. Um segundo fator limitante é a exigência de fosfolipídeos carregados negativamente que, como mencionado anteriormente, são fornecidos principalmente pelas plaquetas ativadas no contato com a matriz subendotelial nos locais de lesão vascular. No entanto, os fatores mais importantes que envolvem mecanismos contrarregulatórios são expressos pelo endotélio intacto adjacente ao local da lesão (descritos mais adiante).

A ativação da cascata da coagulação também ativa uma *cascata fibrinolítica* que limita o tamanho final do coágulo e contribui para sua posterior dissolução (Fig. 4.10). A fibrinólise é realizada principalmente pela atividade enzimática da *plasmina*, que quebra a fibrina e interfere em sua polimerização. Os níveis elevados de produtos da fibrina degradados (também chamados produtos da degradação da fibrina), principalmente os *dímeros D* derivados da fibrina, podem ser marcadores clínicos úteis para o diagnóstico de vários estados trombóticos anormais (descritos mais adiante). A plasmina é gerada por catabolismo enzimático do precursor plasmático inativo *plasminogênio* pela via dependente do fator XII (possivelmente explicando a associação da deficiência de fator XII e a trombose) ou pelos ativadores de plasminogênio. O ativador de plasminogênio mais importante é o t-PA, que é sintetizado principalmente pelas células endoteliais, sendo mais ativo quando ligado à fibrina. Essa característica torna o t-PA um agente terapêutico muito útil, pois sua atividade fibrinolítica está amplamente confinada aos locais de trombose recente. Uma vez ativada, a plasmina, por sua vez, é firmemente controlada por fatores como: o inibidor de plasmina $\alpha 2$, uma proteína plasmática que se liga e rapidamente inibe a plasmina livre.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

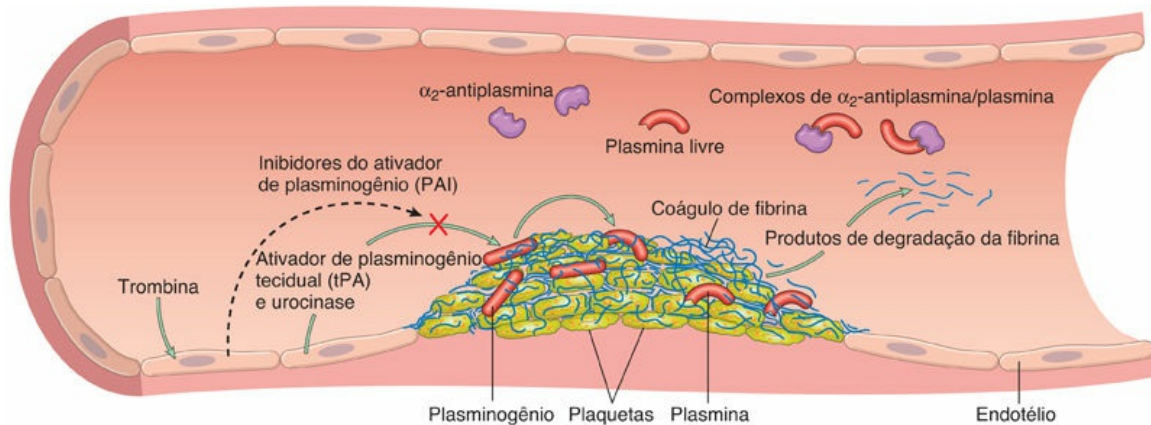



FIGURA 4.10 O sistema fibrinolítico, ilustrando vários ativadores e inibidores do plasminogênio (ver o texto).

Resumo

Fatores de coagulação

- A coagulação ocorre via conversão enzimática sequencial de uma cascata de proteínas circulantes e localmente sintetizadas.
- O fator tecidual elaborado nos locais de lesão é o iniciador mais importante da cascata de coagulação *in vivo*.
- No estágio final de coagulação, a trombina converte fibrinogênio em fibrina insolúvel que contribui para a formação do tampão hemostático definitivo.
- A coagulação normalmente permanece restrita aos locais de lesão vascular por:
    - Limitação da ativação enzimática às superfícies fosfolipídicas fornecidas pelas plaquetas ativadas ou endotélio.
    - Circulação de inibidores dos fatores de coagulação, como a antitrombina III, cuja atividade é aumentada por moléculas semelhantes à heparina expressas nas células endoteliais.
    - Expressão de trombomodulina nas células endoteliais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

normais que se une à trombina e a converte em anticoagulante.
- Ativação das vias fibrinolíticas (p. ex., pela associação de ativador de plasminogênio tecidual com a fibrina).

Endotélio

O equilíbrio entre as atividades pró-coagulantes e anticoagulantes do endotélio muitas vezes determina se ocorre formação, propagação ou dissolução dos trombos (Fig. 4.11). As células endoteliais normais expressam uma gama de fatores que inibem as atividades pró-coagulantes das plaquetas e dos fatores de coagulação e outros que aumentam a fibrinólise. Estes fatores agem em conjunto para evitar a trombose e para limitar a coagulação ao local de lesão vascular. No entanto, se lesionadas ou expostas a fatores pró-inflamatórios, as células endoteliais perdem muitas das suas propriedades antitrombóticas. Aqui, completaremos a discussão sobre hemostasia, focando nas atividades antitrombóticas do endotélio normal; retornaremos ao "lado negro" das células endoteliais ao discutir mais adiante a trombose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

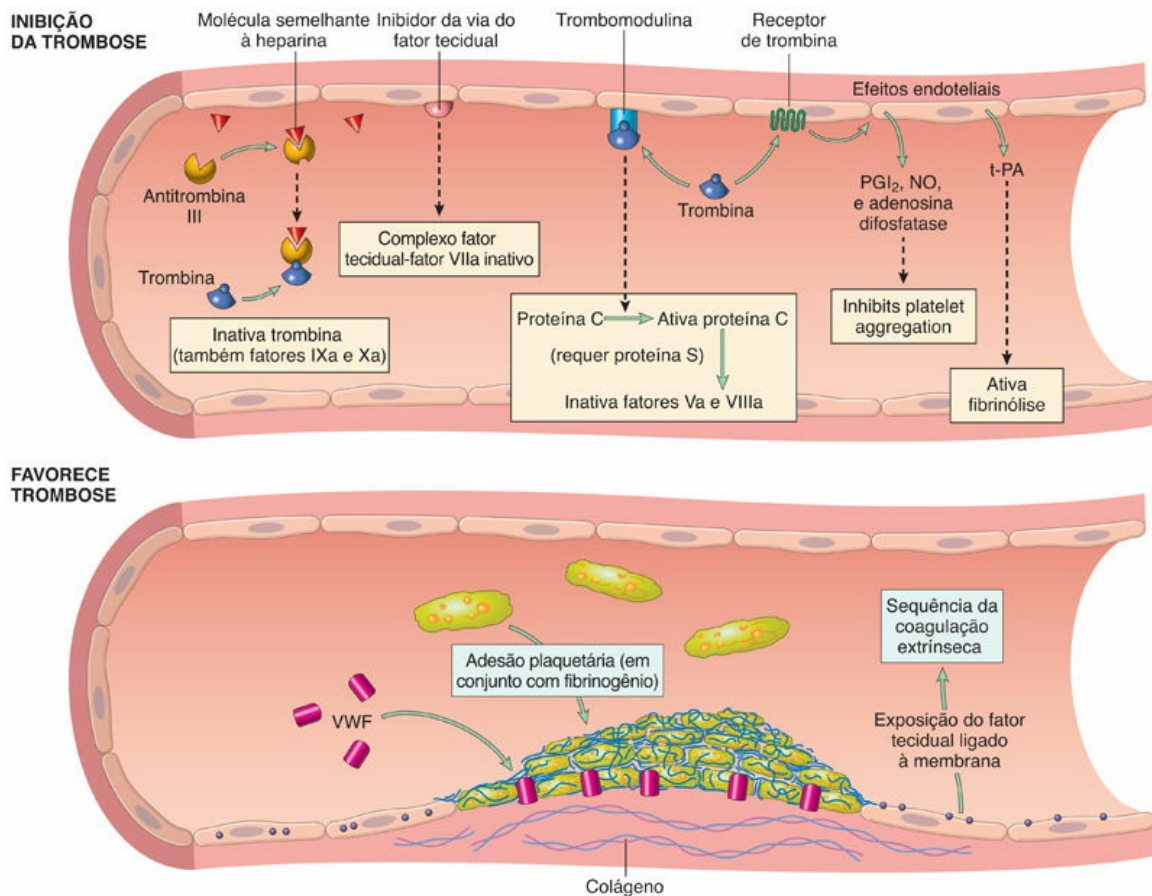



FIGURA 4.11 Propriedades anticoagulantes do endotélio normal (topo) e propriedades pró-coagulantes de endotélio lesado ou ativado (parte inferior). *NO*, óxido nítrico; *PGI₂*, prostaglandina I2 (prostaciclina); *tPA*, ativador de plasminogênio tecidual; *vWF*, fator de von Willebrand. Receptores de trombina também são chamados receptores ativados por protease (PARs).

As propriedades antitrombóticas do endotélio podem ser divididas em atividades direcionadas às plaquetas, aos fatores de coagulação e à fibrinólise.

- *Efeitos inibidores sobre as plaquetas.* Um efeito óbvio do endotélio intacto é servir como uma barreira para as plaquetas em relação ao vWF e o colágeno subendotelial. No entanto, o endotélio normal também libera vários fatores que inibem a ativação e a agregação das plaquetas. Entre os mais importantes estão a *prostaciclina* (PGI_2), o *óxido nítrico (NO)* e a *adenosina difosfatase*; esta última degrada o ADP, como já

******ebook converter DEMO Watermarks*******

discutido anteriormente, um potente ativador da agregação plaquetária. Por fim, as células endoteliais se ligam e alteram a atividade da trombina, que é um dos mais potentes ativadores de plaquetas.

- *Efeitos anticoagulantes*. O endotélio normal protege os fatores de coagulação do fator tecidual nas paredes dos vasos e expressa muitos fatores que se opõem ativamente à coagulação, mais notavelmente a trombomodulina, o receptor endotelial de proteína C, moléculas semelhantes à heparina e o inibidor da via do fator tecidual. A *trombomodulina* e o *receptor endotelial de proteína C* se ligam à trombina e à proteína C, respectivamente, em um complexo sobre a superfície das células endoteliais. Quando ligada a este complexo, a trombina perde a capacidade de ativar as plaquetas e os fatores de coagulação e, em vez disso, cliva e ativa a *proteína C*, uma protease dependente de vitamina K que requer um cofator, a proteína S. O complexo proteína C/proteína S ativado é um potente inibidor dos fatores de coagulação Va e VIIIa. As *moléculas semelhantes à heparina* na superfície do endotélio se ligam e ativam a antitrombina III, que inibe a trombina e os fatores IXa, Xa, Xla, e Xlla. A utilidade clínica da heparina e de outros fármacos relacionados é baseada na sua capacidade de estimular a atividade da antitrombina III. Um *inibidor da via do fator tecidual* (TFPI), como a proteína C, requer a proteína S como cofator e, como o nome indica, se liga ao complexo fator tecidual/fator VIIa e o inibe.
- *Efeitos fibrinolíticos.* As células endoteliais normais sintetizam t-PA, como já discutido, como um "componente-chave" da via fibrinolítica.

Trombose

As anormalidades básicas que levam à trombose são: (1) lesão endotelial; (2) estase ou fluxo sanguíneo turbulento; e (3) hipercoagulabilidade do sangue (que compreendem a chamada "tríade de Virchow") (Fig. 4.12). A trombose é um dos flagelos do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

homem moderno, porque ela está na base das formas mais graves e comuns de doença cardiovascular. Neste capítulo, o foco está nas suas causas e consequências; o seu papel nas doenças cardiovasculares é discutido em detalhes nos Capítulos 10 e 11.

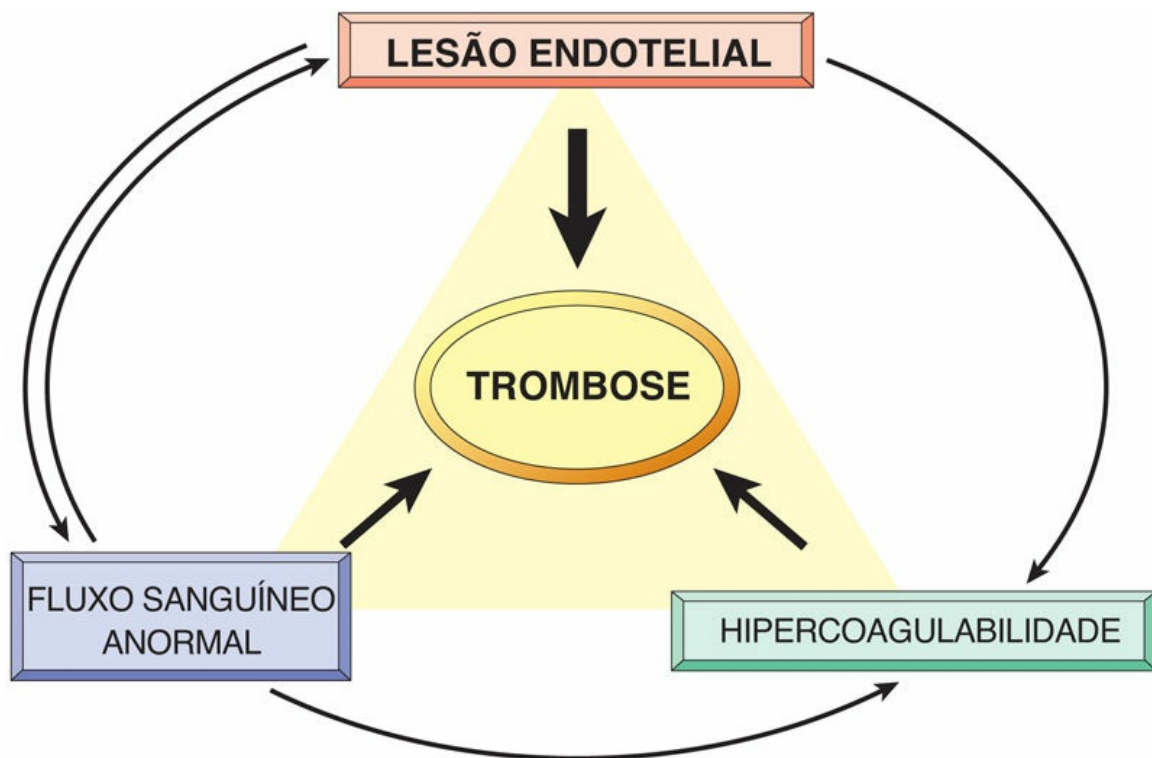



FIGURA 4.12 Tríade de Virchow da trombose. A integridade endotelial é o fator mais importante. Anormalidades pró-coagulantes ou anticoagulantes podem inclinar o equilíbrio em favor da trombose. Fluxo sanguíneo anormal (estase ou turbulência) pode conduzir a hipercoagulabilidade direta ou indiretamente através de disfunção endotelial.

Lesão Endotelial

A lesão endotelial que causa ativação plaquetária quase inevitavelmente leva à formação de trombos subjacentes no coração e na circulação arterial, onde a alta velocidade do fluxo sanguíneo impede a formação de coágulos (trombos). Notavelmente, os trombos cardíacos e arteriais são ricos em plaquetas, e acredita-se que a adesão das plaquetas e a sua ativação seja um pré-requisito necessário para a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

formação de trombos sob alta tensão de cisalhamento, tal como a que existe nas artérias. Esta proposição fornece parte do raciocínio por trás da utilização do ácido acetilsalicílico (Aspirina®) e outros inibidores da agregação plaquetária nas doenças das artérias coronárias e infarto agudo do miocárdio.

Obviamente, a lesão endotelial grave pode desencadear trombose ao expor o VWF e o fator tecidual. No entanto, a inflamação e outros estímulos nocivos também promovem a trombose devido à mudança no padrão de expressão de genes no endotélio para um estado "pró-trombótico." Esta alteração é, algumas vezes, denominada *ativação ou disfunção endotelial* e pode ser desencadeada por diversos fatores, incluindo agentes físicos, agentes infecciosos, fluxo sanguíneo anormal, mediadores inflamatórios, anormalidades metabólicas, como a hipercolesterolemia ou homocisteinemia e toxinas absorvidas a partir da fumaça do cigarro. Acredita-se que ativação endotelial tenha um papel fundamental no desencadeamento de eventos trombóticos arteriais.

O papel da ativação das células endoteliais e a sua disfunção na trombose arterial também são discutidos nos Capítulos 10 e 11. Aqui mencionamos as principais alterações pró-trombóticas:

- *Alterações pró-coagulantes*. Células endoteliais ativadas por citocinas reduzem a expressão da *trombomodulina*, já descrita como um importante modulador da atividade da trombina. Isto pode resultar em ativação sustentada da trombina, que por sua vez pode estimular as plaquetas e aumentar a inflamação através dos PARs expressos em plaquetas e células inflamatórias. Além disso, na inflamação, o endotélio também regula negativamente a expressão de outros anticoagulantes, como a proteína C e a proteína inibidora do fator tecidual, modificações que promovem ainda mais o estado pró-coagulante.
- *Efeitos antifibrinolíticos.* As células endoteliais ativadas secretam inibidores do ativador do plasminogênio (PAI), que limita a fibrinólise e regula negativamente a expressão de t-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

PA, alterações que também favorecem o desenvolvimento de trombos.

Fluxo Sanguíneo Anormal

A turbulência (fluxo sanguíneo caótico) contribui para trombose arterial e cardíaca por causar lesão ou disfunção endotelial, e também por gerar fluxos de contracorrentes e bolsas de estase locais. A estase é o principal fator no desenvolvimento de trombos venosos. Em condições normais o fluxo sanguíneo é laminar, com as plaquetas (e outras células sanguíneas) fluindo principalmente no centro da luz dos vasos, separadas do endotélio por uma camada de plasma de movimento lento. Em contrapartida, a estase e o fluxo sanguíneo turbulento apresentam os seguintes efeitos deletérios:

- Ambos promovem a ativação das células endoteliais e aumentam a atividade pró-coagulante, em parte por induzir alterações na expressão gênica endotelial devido ao fluxo lento.
- A estase permite que plaquetas e leucócitos entrem em contato com o endotélio quando o fluxo é lento.
- A estase também torna lenta a eliminação dos fatores de coagulação ativados e impede o influxo de inibidores de fator de coagulação.

O fluxo sanguíneo turbulento e estático contribui para a trombose em uma série de quadros clínicos. Placas ateroscleróticas ulceradas não apenas expõem a MEC subendotelial, como também causam turbulência. Dilatações aórticas e das artérias em geral, chamadas aneurismas, criam estase local e, consequentemente, um local fértil para trombose (Cap. 9). O infarto agudo do miocárdio resulta em um miocárdio focalmente sem contração. O remodelamento ventricular, após o infarto mais antigo, pode predispor à formação de um aneurisma. Em ambos os casos, os trombos murais cardíacos formam-se mais facilmente em decorrência de estase sanguínea local (Cap. 11).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A estenose da valva atrioventricular esquerda, ou mitral, (p. ex., após doença cardíaca reumática) resulta em dilatação atrial. Em conjunto com a fibrilação atrial, um átrio dilatado é um local de estase e constitui uma localização primária para o desenvolvimento de trombos. As síndromes de hiperviscosidade (como a policitemia vera, Cap. 12) aumentam a resistência ao fluxo e causam estase nos pequenos vasos; as hemácias deformadas da anemia falciforme (Cap. 12) causam oclusões vasculares, e a estase resultante também predispõe à trombose.

Hipercoagulabilidade

Hipercoagulabilidade refere-se a uma tendência anormal do sangue em coagular, e normalmente é causada por alterações nos fatores de coagulação.[*] É infrequente a contribuição da hipercoagulabilidade para a trombose arterial ou intracardíaca, mas ela é um importante fator de risco subjacente para trombose venosa. As alterações das vias de coagulação que predispõem as pessoas afetadas à trombose podem ser divididas em desordens primárias (genéticas) e secundárias (adquiridas) (Tabela 4.2).

Tabela 4.2

Estados de Hipercoagulabilidade

Primários (Genéticos)

Comuns (>1% da População)

Mutação do fator V (mutação G1691A; fator V de Leiden)

Mutação de protrombina (variante G202I0A)

Níveis elevados de fatores VIII, IX ou XI ou fibrinogênio

Raros

Deficiência de antitrombina III

Deficiência de proteína C

Deficiência de proteína S

Muito Raros

Defeitos de fibrinólise

Homocistinúria homozigótica (deficiência de cistationa β-sintetase)

Secundários (Adquiridos)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Alto Risco de Trombose

Repouso ou imobilização prolongados no leito

Infarto do miocárdio

Fibrilação atrial

Lesão tecidual (cirurgia, fratura, queimadura)

Câncer

Válvulas cardíacas protéticas

Coagulação intravascular disseminada

Trombocitopenia induzida por heparina

Síndrome do anticorpo antifosfolipídico

Baixo Risco de Trombose

Cardiomiopatia

Síndrome nefrótica

Estados hiperestrogênicos (gravidez e pós-parto)

Uso de contraceptivo oral

Anemia falciforme

Tabagismo

A hipercoagulabilidade primária (hereditária) é causada com mais frequência por mutações no fator V e nos genes da protrombina:

- Aproximadamente 2% a 15% dos caucasianos são portadores de uma mutação específica do fator V (chamada mutação *de Leiden*, em referência à cidade holandesa onde foi descrita pela primeira vez). Entre aqueles com trombose venosa profunda recorrente (TVP), a frequência dessa mutação alcança 60% das pessoas. A mutação altera um resíduo de aminoácido no fator V e o torna resistente à proteólise pela proteína C. Assim, há a perda de um mecanismo contrarregulador antitrombótico importante. Os heterozigotos apresentam um risco relativo cinco vezes maior de desenvolver uma trombose venosa, e os homozigotos apresentam um risco 50 vezes mais elevado.
- A substituição de um único nucleotídeo (G para A) na região não traduzida 3′ do gene da protrombina é um alelo razoavelmente comum (encontrado em 1 a 2% da população geral). Essa variante resulta em aumento da transcrição de protrombina e está associada a um risco, quase três vezes maior, de tromboses venosas.
- Os níveis arterial e venoso elevados de *homocisteína*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

contribuem para a trombose, bem como para o desenvolvimento de aterosclerose (Cap. 10). Os efeitos pró-trombóticos da homocisteína podem ser decorrentes de ligações tioéster formadas entre metabólitos da homocisteína e uma variedade de proteínas, incluindo o fibrinogênio. Elevações acentuadas de homocisteína podem ser causadas por uma deficiência hereditária de cistationa β-sintetase.
- Os estados hipercoaguláveis primários menos comuns incluem deficiências hereditárias de anticoagulantes, como da antitrombina III, da proteína C ou da proteína S; os pacientes afetados tipicamente apresentam trombose venosa e tromboembolismo recorrente na adolescência ou no início da vida adulta.

Embora o risco de trombose esteja apenas ligeiramente mais elevado em portadores heterozigóticos do fator V de Leiden e da variante do gene da protrombina, esses fatores genéticos têm significância adicional por duas razões. Primeiro, ambos os alelos anormais são suficientemente frequentes, de modo que pessoas homozigóticas e heterozigóticas compostas não são incomuns, e esses genótipos estão associados a um elevado risco de trombose. Mais importante, os indivíduos heterozigóticos apresentam alto risco de trombose venosa no contexto de outros fatores de risco adquiridos, como gravidez, repouso prolongado no leito e voos aéreos prolongados. Dessa forma, as causas hereditárias de hipercoagulabilidade devem ser consideradas em pacientes jovens (<50 anos de idade), mesmo quando outros fatores de risco adquiridos estiverem presentes.

A hipercoagulabilidade secundária (adquirida) é observada em muitas situações (Tabela 4.2). Em algumas situações (p. ex., insuficiência cardíaca ou trauma), estase ou lesão vascular pode ser o fator mais importante. A hipercoagulabilidade associada ao uso de contraceptivos orais e ao estado de gravidez pode estar relacionada com o aumento da síntese hepática dos fatores de coagulação e à redução da síntese de antitrombina III. Em cânceres disseminados, a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

liberação de produtos tumorais pró-coagulantes (p. ex., mucina do adenocarcinoma) predispõe à trombose. A hipercoagulabilidade observada com o avanço da idade é atribuída ao aumento da agregação plaquetária e redução da liberação de PGI2 do endotélio. Tabagismo e obesidade promovem a hipercoagulabilidade por mecanismos desconhecidos.

Entre os estados trombofílicos adquiridos, dois são particularmente importantes e merecem especial menção:

- *Síndrome trombocitopênica induzida por heparina* (TIH). Essa síndrome ocorre em até 5% dos pacientes tratados com heparina não fracionada (para anticoagulação terapêutica). É marcada pelo desenvolvimento de autoanticorpos que se ligam a complexos de heparina e a proteína da membrana plaquetária (fator plaquetário 4) (Cap. 12). Embora o mecanismo ainda não tenha sido esclarecido, parece que esses anticorpos também podem se ligar a complexos similares presentes nas superfícies das plaquetas e das células endoteliais, resultando em ativação, agregação e consumo de plaquetas (portanto, em trombocitopenia) e também promovendo lesão de células endoteliais. O resultado geral é um estado pró-trombótico, mesmo diante da administração da heparina e baixas contagens plaquetárias. As recentes preparações de heparina fracionada de baixo peso molecular induzem aos autoanticorpos com menos frequência, mas ainda podem causar *trombose caso os anticorpos já tenham se formado*.
- *Síndrome do anticorpo antifosfolipídico*. Essa síndrome (anteriormente denominada síndrome anticoagulante do lúpus) apresenta manifestações variadas, incluindo trombose recorrente, abortos repetidos, vegetações em valva cardíaca e trombocitopenia. Dependendo do vaso envolvido, as manifestações clínicas podem incluir embolia pulmonar (após trombose venosa da extremidade inferior), hipertensão pulmonar (a partir de embolia pulmonar subclínica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

recorrente), acidente vascular encefálico, infarto do intestino ou hipertensão renovascular. A perda fetal não parece ser explicada por trombose, mas parece haver interferência mediada pelo anticorpo no crescimento e diferenciação do trofoblasto, levando a uma falha de placentação. A síndrome do anticorpo antifosfolipídico é uma causa atual de microangiopatia renal, o que resulta na insuficiência renal associada a várias tromboses arteriais e capilares (Cap. 14).

O nome da síndrome do anticorpo antifosfolipídico é decorrente da detecção nos pacientes de anticorpos circulantes que se ligam aos fosfolipídeos. Mas o nome é enganador, pois se acredita que os efeitos patológicos mais importantes sejam mediados pela ligação dos anticorpos a epítopos em proteínas que são de alguma forma induzidas ou "reveladas" por fosfolipídeos. Suspeita-se que os alvos dos anticorpos incluem a β2-glicoproteína I, proteína plasmática associada às superfícies das células endoteliais dos trofoblastos, e a protrombina. *In vivo*, suspeita-se que estes anticorpos se ligam a eles e talvez a outras proteínas, induzindo assim um estado de hipercoagulabilidade através de mecanismos incertos. No entanto, *in vitro*, os anticorpos interferem nos fosfolipídeos e inibem a coagulação (daí o nome anticoagulante lúpico, também um equívoco). Em pacientes com anticorpos anticardiolipina, testes sorológicos para sífilis produzem um resultado falso-positivo porque o antígeno nos testes-padrão está embebido em cardiolipina.

A síndrome antifosfolipídica apresenta a forma primária e a secundária. Os indivíduos com uma doença autoimune bem definida, como o lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 5), são designados como portadores de *síndrome antifosfolipídica secundária.* Os pacientes com *síndrome antifosfolipídica primária* exibem somente manifestações de um estado hipercoagulável sem evidência de outro distúrbio autoimune; ocasionalmente elas aparecem após a exposição a certos fármacos ou infecções. O tratamento envolve imunossupressão e anticoagulação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Embora os anticorpos antifosfolipídicos estejam claramente associados a diáteses trombóticas, elas também ocorrem em 5% a 15% das pessoas aparentemente normais, indicando que a sua presença pode ser necessária, mas não suficiente, para causar síndrome do anticorpo antifosfolipídico total.

Morfologia

Os trombos podem se desenvolver em qualquer lugar no sistema cardiovascular. Os trombos arteriais ou cardíacos surgem tipicamente em locais de lesão endotelial ou turbulência; ao passo que os trombos venosos ocorrem caracteristicamente em locais de estase. Os trombos estão focalmente fixados à superfície vascular subjacente e tendem a se propagar em direção ao coração; assim, os trombos arteriais se desenvolvem em sentido retrógrado a partir do ponto de fixação, enquanto os trombos venosos se estendem no sentido do fluxo sanguíneo. A porção em propagação de um trombo tende a apresentar uma ligação mais fraca com o restante do trombo e, portanto, está propensa a fragmentação e migração através do sangue, como um **êmbolo**.

Macroscopicamente (e microscopicamente), os trombos podem apresentar laminações aparentes chamadas **linhas de Zahn**; essas linhas representam camadas pálidas de plaquetas e fibrinas que se alternam com camadas mais escuras, avermelhadas, ricas em hemácias. Essas linhas são significativas, já que são encontradas apenas em trombos que se formam na presença de fluxo de sangue; portanto, sua presença pode distinguir a trombose, que se forma em vida (*ante mortem*), dos coágulos não laminados, brandos, formados após a morte (*post mortem*). Embora os trombos formados no sistema venoso de "fluxo lento" se assemelhem superficialmente aos coágulos *post mortem*, uma cuidadosa avaliação geral revela as laminações pouco definidas.

Os trombos que ocorrem nas câmaras cardíacas ou na luz da aorta são designados como **trombos murais**. A contração miocárdica anormal (arritmias, cardiomiopatia dilatada ou infarto

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do miocárdio) ou a lesão endomiocárdica (miocardite, trauma por cateter) promovem os trombos murais cardíacos (Fig. 4.13A), enquanto as placas ateroscleróticas ulceradas e a dilatação aneurismática promovem a trombose aórtica (Fig. 4.13B).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

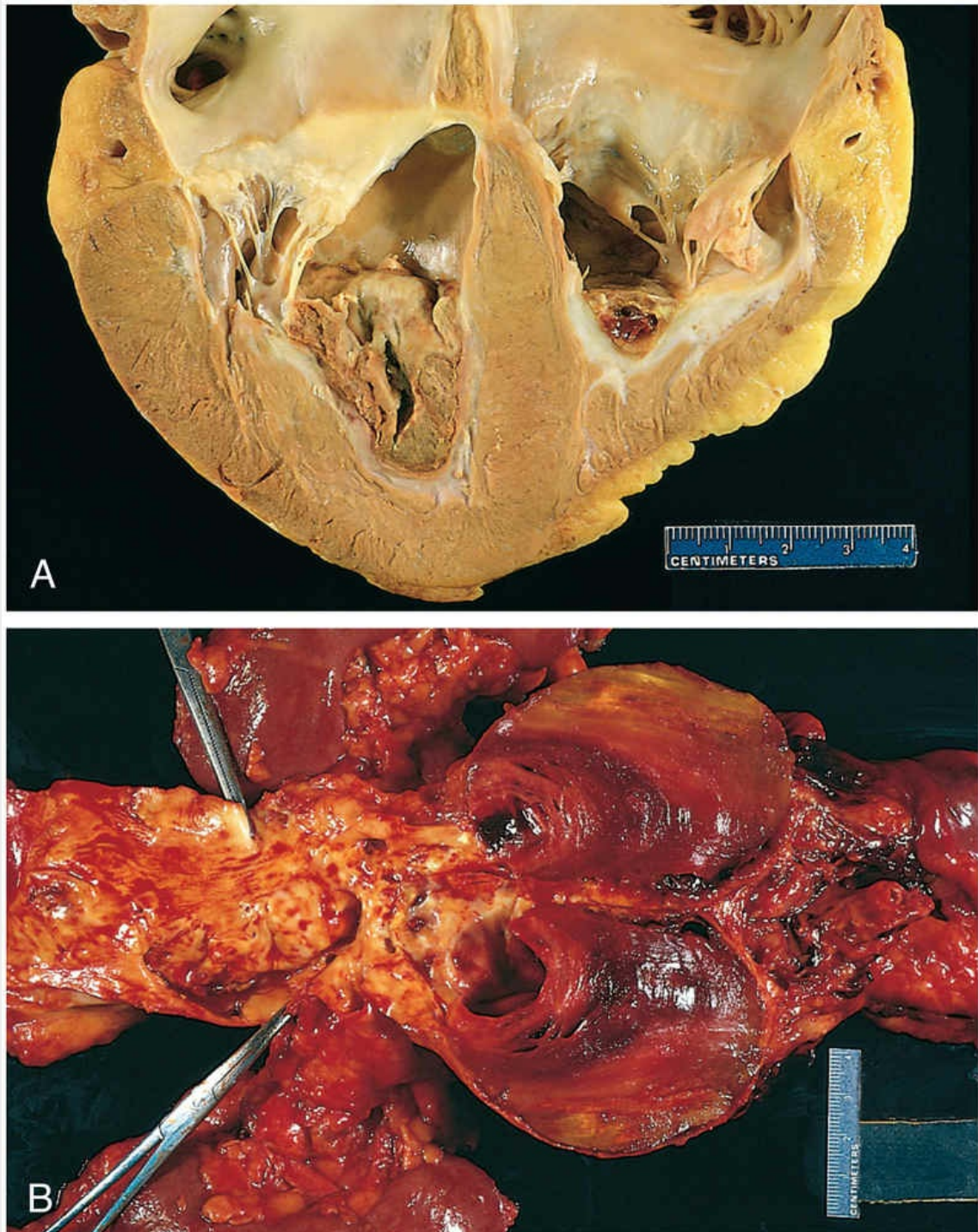



FIGURA 4.13 Trombos murais. (A) Trombos no ápice dos ventrículos esquerdo e direito, sobrejacente a áreas brancas de fibrose. (B) Trombo laminado em um aneurisma dilatado da aorta abdominal. Numerosos trombos murais friáveis estão superpostos a lesões ateroscleróticas avançadas da aorta mais proximal *(lado esquerdo da fotografia)*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Frequentemente, os **trombos arteriais** são oclusivos. Tipicamente são ricos em plaquetas, uma vez que processos subjacentes ao seu desenvolvimento (p. ex., lesão endotelial) levam à ativação plaquetária. Embora normalmente estejam sobrepostos a uma placa aterosclerótica erodida, outras lesões vasculares (vasculite, traumas) também podem estar envolvidas. Os **trombos venosos (flebotrombose)** são quase invariavelmente oclusivos; frequentemente se propagam a alguma distância em direção ao coração, formando um molde alongado na luz do vaso, que o torna propenso a originar êmbolos. Como o trombo se forma na circulação venosa lenta, eles tendem a conter mais hemácias emaranhadas, levando à denominação **trombos vermelhos ou de estase**. As veias das extremidades inferiores são afetadas com mais frequência (90% das tromboses venosas); entretanto, os trombos venosos também podem ocorrer nas extremidades superiores, plexo periprostático ou veias ovarianas e periuterinas, e em circunstâncias especiais podem ser encontrados nos seios venosos da dura-máter, na veia porta ou na veia hepática.

Na necrópsia, os ***coágulos post mortem*** algumas vezes podem ser confundidos com trombos venosos. Entretanto, os primeiros são gelatinosos e exibem duas porções, uma vermelho-escura mais declive, devido a decantação das hemácias em decorrência da gravidade, e uma porção superior amarelada, semelhante a "gordura de galinha"; e não estão fixados à parede do vaso subjacente. Em contrapartida, os trombos vermelhos tipicamente são firmes, focalmente fixados às paredes do vaso e contêm faixas acinzentadas de fibrina depositada.

Os trombos nas valvas cardíacas são chamados **vegetações**. Infecções bacterianas ou fúngicas podem lesar a valva, desencadeando o desenvolvimento de grandes massas trombóticas **(endocardite infecciosa)** (Cap. 11). Vegetações estéreis também podem se desenvolver em valvas não infectadas nos estados hipercoaguláveis — as lesões da chamada **endocardite trombótica não bacteriana** (Cap. 11). Menos frequentemente, a **endocardite verrucosa** estéril **(endocardite de Libman-Sacks)** pode ocorrer no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

quadro de lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 5).

Destino do Trombo

Se um paciente sobreviver a um evento trombótico inicial, durante os dias ou semanas subsequentes o trombo evolui pela combinação dos quatro processos a seguir:

- *Propagação.* O trombo aumenta devido ao acréscimo de plaquetas adicionais e fibrina, que aumentam a margem de oclusão ou embolização vascular.
- *Embolização.* O trombo, todo ou uma parte, desloca-se e é transportado para outra parte na vasculatura.
- *Dissolução.* Se um trombo é recém-formado, a ativação dos fatores fibrinolíticos pode levar à sua rápida contração e completa dissolução. No caso de trombos antigos, a extensa polimerização da fibrina torna-o substancialmente mais resistente à proteólise induzida por plasmina, e a lise é ineficaz. Essa aquisição de resistência apresenta significância clínica, uma vez que a administração terapêutica de agentes fibrinolíticos (p. ex., t-PA no quadro de trombose coronariana aguda) geralmente não é eficaz, a não ser que sejam administrados nas primeiras horas após a formação do trombo.
- *Organização e recanalização*. Os trombos antigos se tornam organizados pelo crescimento de células endoteliais, células da musculatura lisa e fibroblastos sobre e para dentro de um trombo (Fig. 4.14). Ocasionalmente, formam-se canais capilares que — até certo ponto — criam condutos ao longo da extensão do trombo, restabelecendo a continuidade da luz original. Algumas vezes, a canalização adicional pode converter um trombo em massa vascularizada de tecido conjuntivo que eventualmente se incorpora à parede do vaso remodelado. Ocasionalmente, em vez de se organizar, o centro de um trombo sofre digestão enzimática, presumivelmente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

por liberação de enzimas lisossômicas provenientes dos leucócitos capturados. Se ocorrer semeadura bacteriana, o conteúdo dos trombos degradados serve como meio de cultura ideal, e a infecção resultante pode enfraquecer a parede do vaso, levando à formação de um *aneurisma micótico* (Cap. 10).

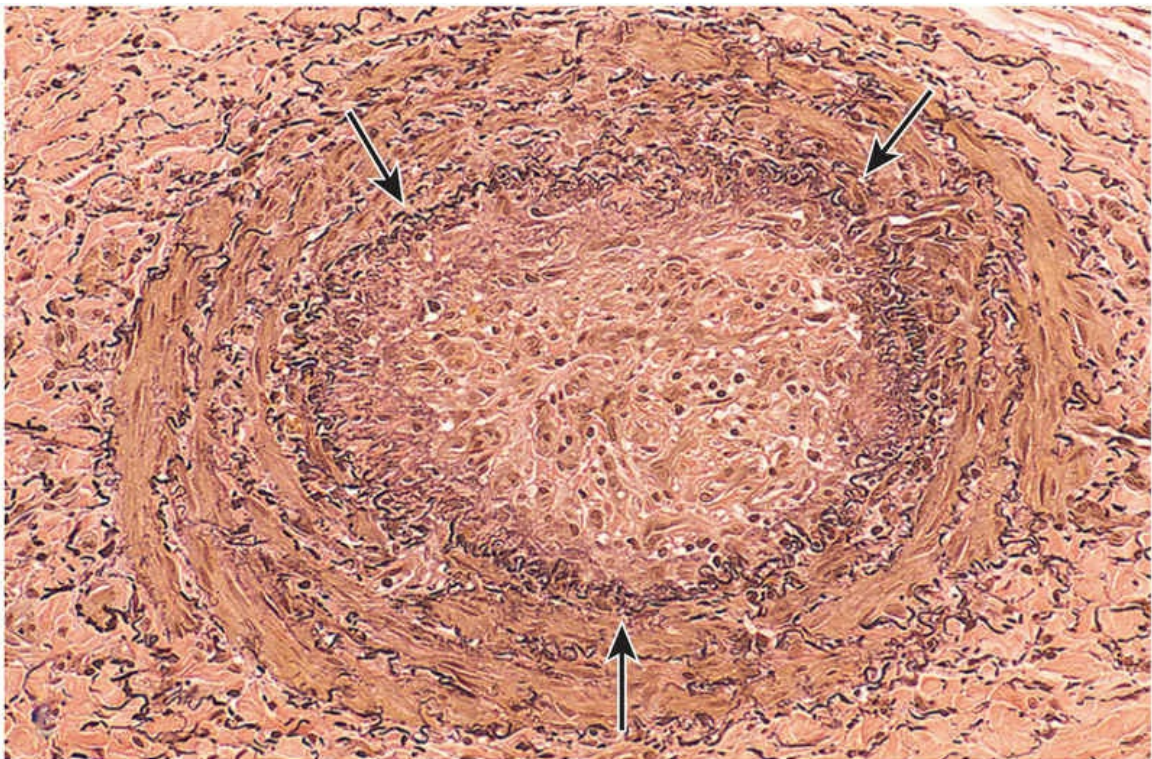



FIGURA 4.14 Um trombo organizado. Imagem em pequeno aumento de uma artéria trombosada corada para tecido elástico. A luz original está delimitada pela lâmina elástica interna (setas) e completamente preenchida por um trombo organizado.

Características Clínicas

Os trombos são significativos por causarem obstrução de artérias e veias ou darem origem a êmbolos. O efeito de maior importância clínica dependerá do local da trombose. Assim, embora os trombos venosos possam causar congestão e edema nos leitos vasculares distais à obstrução, eles são mais preocupantes por seu potencial de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

embolizar para os pulmões e causar óbito. Por outro lado, embora os trombos arteriais possam embolizar e causar infarto tecidual à jusante, sua tendência de obstruir vasos importantes (p. ex., artérias coronárias ou cerebrais) pode representar consequências mais importantes.

Trombose Venosa (Flebotrombose)

A maior parte dos trombos venosos ocorre nas veias superficiais ou profundas da perna. Os trombos venosos superficiais normalmente se originam no sistema da safena, em especial no quadro de varicosidades; raramente embolizam, mas podem ser dolorosos e causar congestão local e edema decorrentes do comprometimento de saída do fluxo venoso, predispondo a pele sobrejacente ao desenvolvimento de infecções e úlceras varicosas. As tromboses venosas profundas (TVPs) envolvendo as veias de grosso calibre da perna, ao nível ou acima do joelho (p. ex., veias poplítea, femoral e ilíaca), são mais graves porque são propensas à embolização. Embora tais TVPs possam causar dor local e edema, a abertura dos canais venosos colaterais contorna a obstrução venosa. Consequentemente, as TVPs são totalmente assintomáticas em cerca de 50% dos pacientes e reconhecidas somente após terem embolizado para os pulmões.

As TVPs da extremidade inferior estão associadas à estase e aos estados hipercoaguláveis, descritos anteriormente (Tabela 4.2). Assim, os fatores predisponentes comuns incluem insuficiência cardíaca congestiva, repouso e imobilização no leito; os dois últimos fatores reduzem a ação de “ordenha” dos músculos da perna e, portanto, tornam o retorno venoso lento. Trauma, cirurgia e queimaduras não apenas cursam com a imobilização do paciente, como também estão associados a lesão vascular, liberação de substâncias pró-coagulante, aumento da síntese hepática dos fatores de coagulação e redução da produção de t-PA. Muitos fatores contribuem para a diátese trombótica da gravidez; além da potencial infusão do líquido amniótico na circulação no momento do parto, a pressão produzida pelo aumento de tamanho do feto e do útero pode causar estase nas veias das pernas, e a gravidez tardia e o período pós-parto estão associados à hipercoagulabilidade. A liberação de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

substância pró-coagulante associada ao tumor é em grande parte responsável pelo aumento do risco de fenômenos tromboembólicos observados nos cânceres disseminados, o que algumas vezes é denominado *tromboflebite migratória,* devido a tendência a envolver vários leitos venosos diferentes, ou como síndrome de Trousseau, segundo Armand Trousseau, que descreveu o distúrbio e por ele foi acometido. Independentemente do quadro clínico específico, o risco de TVP é maior em pessoas com mais de 50 anos de idade.

Trombose Arterial e Cardíaca

A *aterosclerose* é uma das principais causas de trombose arterial, porque está associada à perda da integridade endotelial e ao fluxo sanguíneo anormal (Fig. 4.13B). O infarto do miocárdio pode predispor a trombos murais cardíacos por causar contração miocárdica discinética e lesão endocárdica (Fig. 4.13A) e a doença reumática cardíaca pode gerar trombo mural atrial devido a dilatação e fibrilação atrial. Tanto o trombo mural cardíaco como o aórtico são propensos à embolização. Embora qualquer tecido possa ser afetado, o cérebro, os rins e o baço são alvos mais prováveis, o que se deve principalmente ao seu rico suprimento sanguíneo.

Resumo

Trombose

- O desenvolvimento do trombo normalmente se relaciona com um ou mais componentes da tríade de Virchow:
    - Lesão endotelial (p. ex., toxinas, hipertensão, inflamação ou produtos metabólicos).
    - Fluxo sanguíneo anormal, estase ou turbulência (p. ex., devido a aneurismas, placa aterosclerótica).
    - Hipercoagulabilidade: primária (p. ex., fator de Leiden, aumento da síntese de protrombina, deficiência de antitrombina III) ou secundária (p. ex., repouso no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

leito, dano tecidual, doenças malignas).

- Os trombos podem sofrer dissolução, propagação, organização ou se desprender da parede e embolizar.
- A trombose causa lesão tecidual por oclusão vascular local ou embolização distal.

Coagulação Intravascular Disseminada

A CID é caracterizada pela presença de trombose generalizada dentro da microcirculação que pode ter um início súbito ou insidioso. Pode ser observada em distúrbios que variam desde complicações obstétricas até neoplasias avançadas. Para complicar a situação, a trombose microvascular disseminada consome plaquetas e proteínas da coagulação (por isso o sinônimo coagulopatia de consumo) e ao mesmo tempo mecanismos antifibrinolíticos são ativados. O resultado é que podem coexistir, no mesmo paciente, a coagulação excessiva e o sangramento. Outras diáteses hemorrágicas são discutidas em maiores detalhes no Capítulo 12.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Embolia

Um êmbolo é uma massa intravascular solta, seja de natureza sólida, líquida ou gasosa que é transportada pelo sangue para um local distante de seu ponto de origem, onde pode causar disfunção tecidual e infarto. A vasta maioria dos êmbolos deriva-se de um trombo desalojado — daí o termo tromboembolismo. Tipos menos comuns de êmbolos são as gotículas de gordura, bolhas de ar ou nitrogênio, debris ateroscleróticos (êmbolos de colesterol), fragmentos tumorais, fragmentos de medula óssea e líquido amniótico. Inevitavelmente, os êmbolos se alojam em vasos pequenos para permitir a sua passagem, resultando em oclusão vascular parcial ou completa; dependendo do local de origem, os êmbolos podem se alojar em qualquer parte da árvore vascular. A consequência primária da embolização sistêmica é a necrose isquêmica (infarto) dos tecidos a jusante, enquanto a embolização na circulação pulmonar leva a hipóxia, hipotensão e insuficiência cardíaca direita.

Tromboembolia Pulmonar

Êmbolos pulmonares originam-se de trombose venosa profunda e são responsáveis pela forma mais comum de doença tromboembólica. A incidência da embolia pulmonar (EP) é de 2 a 4 a cada 1.000 pacientes hospitalizados. Embora a taxa EP fatal tenha diminuído consideravelmente desde os anos 1990, a EP ainda é responsável por cerca de 100.000 óbitos por ano nos Estados Unidos. Em mais de 95% dos casos, os êmbolos venosos originam-se de trombos nas veias profundas da perna proximais à fossa poplítea; é incomum a embolização dos trombos da porção inferior da perna.

Os trombos fragmentados decorrentes de TVPs são transportados através de canais progressivamente maiores e, em geral, atravessam o lado direito do coração antes de pararem na vasculatura pulmonar. Dependendo do tamanho, o êmbolo pulmonar pode ocluir a artéria pulmonar principal, alojar-se na bifurcação das artérias pulmonares

******ebook converter DEMO Watermarks*******

direita e esquerda (êmbolo “em sela”) ou passar para o interior de arteríolas ramificadas menores (Fig. 4.15). Frequentemente, ocorrem múltiplos êmbolos, sequencialmente ou como uma “saraivada” de êmbolos menores provenientes de um trombo único e maior; um paciente que teve um êmbolo pulmonar está em grande risco de desenvolver outro evento. Raramente um êmbolo atravessa um defeito atrial ou ventricular e entra na circulação sistêmica (embolia paradoxal). Uma discussão mais completa sobre EP é encontrada no Capítulo 13; as principais características clínicas e patológicas são:

- A maioria dos êmbolos pulmonares (60%-80%) constitui êmbolos pequenos e clinicamente silenciosos. Com o passar do tempo, eles se organizam e passam a se incorporar à parede vascular; em alguns casos, a organização dos tromboêmbolos deixa para trás redes fibrosas de ligação.
- Na outra extremidade do espectro, um êmbolo grande que bloqueia uma grande artéria pulmonar pode causar morte súbita.
- A obstrução embólica das artérias de tamanho médio e a subsequente ruptura de capilares que se tornaram anóxicos podem causar hemorragia pulmonar. Tal embolização normalmente não causa infarto pulmonar porque a área também recebe sangue através de circulação brônquica intacta (circulação dupla). Entretanto, um êmbolo semelhante no quadro de insuficiência cardíaca esquerda (e perfusão diminuída da artéria brônquica) pode levar a infarto pulmonar.
- A embolia para pequenos ramos pulmonares nas terminações arteriolares geralmente causa infarto.
- Múltiplos êmbolos que ocorrem ao longo do tempo, podem causar hipertensão pulmonar e insuficiência ventricular direita (*cor pulmonale*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 4.15 Êmbolo derivado de uma trombose venosa profunda da extremidade inferior, alojado em um ramo da artéria pulmonar.

Tromboembolia Sistêmico

A maioria dos êmbolos sistêmicos (80%) origina-se de trombos murais intracardíacos; dois terços destes estão associados a infarto ventricular esquerdo, e os outros 25%, a dilatação atrial esquerda (p. ex., secundária a doença de valva atrioventricular esquerda). O restante origina-se de aneurismas da aorta, trombos sobrejacentes a placas ateroscleróticas ulceradas, vegetações valvares fragmentadas (Cap. 11) ou sistema venoso (êmbolos paradoxais); 10% a 15% dos êmbolos sistêmicos são de origem desconhecida.

Ao contrário dos êmbolos venosos que se alojam principalmente no pulmão, os êmbolos arteriais podem se deslocar praticamente para qualquer parte; seu local de repouso final, compreensivelmente, depende de seu ponto de origem e do volume do fluxo sanguíneo em relação aos tecidos à jusante. Os locais mais comuns de embolização arteriolar incluem as extremidades inferiores (75%) e o sistema

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nervoso central (10%); intestinos, rins e baço são alvos menos comuns. As consequências da embolização dependem do calibre do vaso ocluído, do suprimento colateral e da vulnerabilidade do tecido afetado à anóxia; os êmbolos arteriais muitas vezes se alojam nas artérias terminais e causam infarto.

Embolia Gordurosa

A lesão por esmagamento de tecidos moles ou a ruptura de sinusoides medulares ou das vênulas (p. ex., devido a uma fratura de ossos longos) libera na circulação glóbulos de gordura microscópicos. Êmbolos de gordura e medulares são achados incidentais comuns após vigorosa ressuscitação cardiopulmonar, mas provavelmente apresentam pouca consequência clínica. Da mesma forma, embora ocorra embolia gordurosa e medular em cerca de 90% dos indivíduos com graves lesões esqueléticas (Fig. 4.16A), menos de 10% exibem achados clínicos. No entanto, uma minoria de pacientes desenvolve uma síndrome de embolia gordurosa sintomática, caracterizada por insuficiência pulmonar, sintomas neurológicos, anemia, trombocitopenia e exantema petequial difuso, que é fatal em 10% dos casos. Os sinais e sintomas clínicos aparecem 1 a 3 dias após a lesão, com o início súbito de taquipneia, dispneia, taquicardia, irritabilidade e agitação, que podem progredir rapidamente para delírio ou coma. A trombocitopenia é atribuída à adesão plaquetária aos glóbulos gordurosos e subsequente agregação plaquetária ou sequestro esplênico; anemia pode ocorrer como resultado da agregação das hemácias e/ou hemólise. O exantema petequial difuso (observado em 20%-50% dos casos) está relacionado com o início rápido de trombocitopenia e pode ser uma característica diagnóstica útil.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

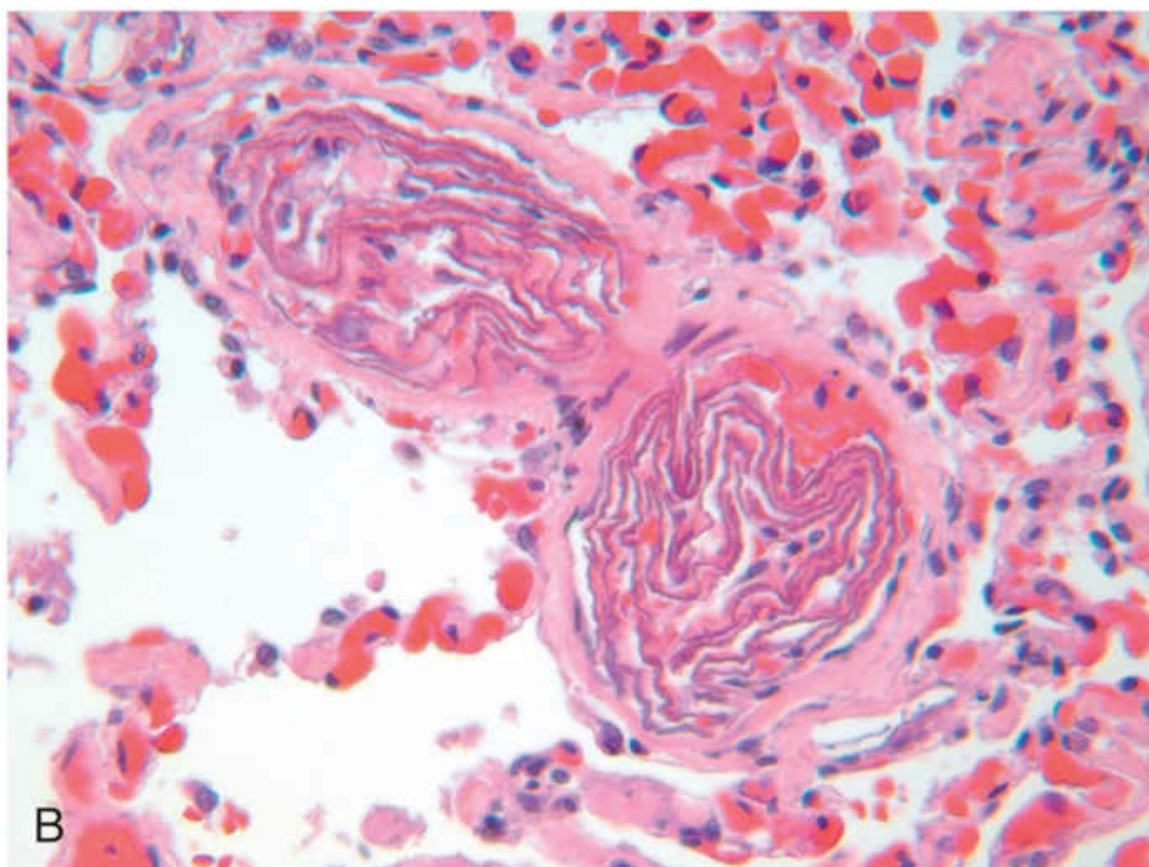
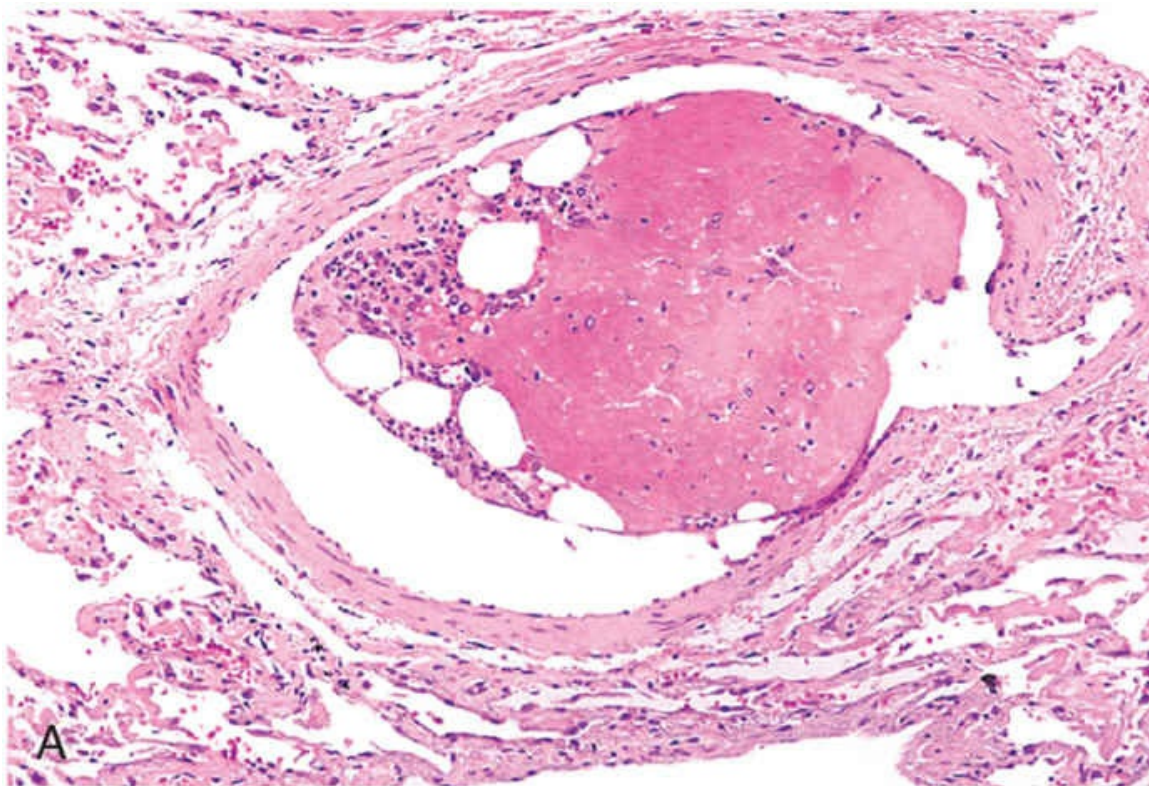



FIGURA 4.16 Tipos incomuns de êmbolos. (A) Êmbolo de medula

******ebook converter DEMO Watermarks*******

óssea. O êmbolo é composto por elementos celulares da medula óssea e por tecido adiposo medular (vacúolos claros) aderidos ao êmbolo. (B) Êmbolos do líquido amniótico. Duas pequenas arteríolas pulmonares estão preenchidas por espirais laminadas de células escamosas fetais. O pulmão circundante está edematoso e congesto. (Cortesia do Dr. Beth Schwartz, Baltimore, MD.).

A patogenia da síndrome dos êmbolos gordurosos envolve obstrução mecânica e lesão bioquímica. Os microêmbolos de gordura ocluem a microvasculatura pulmonar e cerebral, tanto de forma direta como por ativação e agregação plaquetária. Esse efeito deletério é exacerbado pela liberação de ácido graxo dos glóbulos de gordura, o que causa lesão endotelial tóxica local. A ativação das plaquetas e o recrutamento de granulócitos (com liberação de radicais livres, protease e eicosanoides) (Cap. 3) completam o ataque vascular. Como os lipídeos se dissolvem com os solventes usados durante o processamento tecidual, a evidenciação microscópica dos microglóbulos de gordura (isto é, na ausência de elementos medulares associados) requer técnicas especializadas (cortes congelados e colorações para gordura).

Embolia de Líquido Amniótico

A embolia por líquido amniótico é uma complicação incomum do parto e do período pós-parto imediato e ocorre em 1 a cada 40.000 partos. A taxa de mortalidade aproxima-se de 80%, tornando-a a causa mais comum de morte materna no mundo desenvolvido e a quinta causa mais comum de morte materna nos Estados Unidos, responsável por 10% das mortes maternas neste país; 85% das sobreviventes sofrem de alguma forma de déficit neurológico permanente. O início caracteriza-se por dispneia súbita grave, cianose e choque hipotensivo, seguidos por convulsões e coma. Se a paciente sobreviver à crise inicial, normalmente há o desenvolvimento de edema pulmonar, juntamente (em cerca de metade das pacientes) com coagulação intravascular disseminada secundária à liberação de substâncias trombogênicas provenientes do líquido amniótico. De fato, acredita-se que a morbidade e mortalidade nesses casos não seja

******ebook converter DEMO Watermarks*******

resultado de obstrução mecânica dos vasos pulmonares, mas devido à ativação bioquímica do sistema de coagulação e do sistema imune inato causada por substâncias no líquido amniótico.

A causa é a entrada do líquido amniótico (e seus conteúdos) na circulação materna via lacerações nas membranas placentárias e/ou ruptura da veia uterina. A análise histopatológica revela células escamosas descamadas da pele fetal, pelos lanuginosos, gordura do vernix caseoso e mucina derivada dos tratos respiratório ou gastrointestinal fetal na microcirculação pulmonar materna (Fig. 4.16B). Outros achados incluem edema pulmonar acentuado, dano alveolar difuso (Cap. 13) e trombos de fibrina sistêmica gerados pela coagulação intravascular disseminada.

Embolia Gasosa

Bolhas de gás na circulação podem coalescer e obstruir o fluxo vascular causando lesão isquêmica distal. Assim, um pequeno volume de ar capturado em uma artéria coronária, durante revascularização do miocárdio, ou introduzido na circulação arterial cerebral, por neurocirurgia realizada em "posição sentada", pode ocluir o fluxo sanguíneo, com péssimas consequências. Pequenos êmbolos de gás venoso geralmente não exercem efeitos deletérios, mas pode inadvertidamente entrar ar suficiente na circulação pulmonar durante procedimentos obstétricos ou laparoscópicos, ou em consequência a uma lesão grave na parede torácica causando hipóxia, e êmbolos venosos muito grandes podem parar no coração e causar a morte.

Uma forma particular de embolia gasosa, chamada doença da descompressão, é causada por alterações súbitas na pressão atmosférica. Assim, os mergulhadores, os trabalhadores de construções submarinas e pessoas em aeronaves não pressurizadas, submetidas a rápida ascensão, estão em risco. Quando o ar é inalado sob alta pressão (p. ex., durante um mergulho marítimo de grande profundidade), quantidades maiores de gás (particularmente nitrogênio) se dissolvem no sangue e nos tecidos. Se o mergulhador ascender (despressurizar-se) de forma muito rápida, o nitrogênio se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

expande nos tecidos, e bolhas da solução no sangue formam êmbolos gasosos, que causam isquemia tecidual. A formação rápida de bolhas gasosas dentro de músculos esqueléticos e tecidos de suporte e articulações é responsável pela condição dolorosa chamada "arqueados" (assim designada nos anos 1880 porque a pessoa afetada arqueia as costas de maneira semelhante a uma pose feminina popular da moda que era devido ao uso de um espartilho muito popular na época chamado *the Grecian bend* (*a curvatura grega*). As bolhas gasosas na vasculatura pulmonar causam edema, hemorragias e atelectasia focal ou enfisema, levando ao desconforto respiratório, as chamadas sufocações. As bolhas localizadas no sistema nervoso central podem causar problemas mentais importantes e levar ao coma súbito. Uma forma mais crônica da doença da descompressão é a chamada "doença dos caixões" (assim denominada por causa dos túneis submarinos, ou caixas, pressurizados usados durante a construção de pontes), na qual êmbolos gasosos recorrentes ou persistentes nos ossos levam à necrose isquêmica multifocal; com mais frequência são afetadas a cabeça do fêmur, tíbia e úmero.

A doença da descompressão aguda é tratada colocando-se a pessoa afetada em uma câmara de alta pressão, para forçar o gás a voltar à solução. A subsequente descompressão lenta permite a reabsorção gradual do gás e a eliminação do ar pela respiração, de modo que bolhas obstrutivas não voltem a se formar.

Resumo

Embolia

- Um êmbolo é uma massa sólida, líquida ou gasosa transportada pelo sangue para um local distante da sua origem; a maioria é formada por trombos desalojados.
- Os êmbolos pulmonares originam-se principalmente de trombos de uma veia profunda da extremidade inferior. Seus efeitos dependem principalmente do seu tamanho e da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

localização do alojamento. As consequências podem incluir insuficiência cardíaca direita, hemorragia pulmonar, infarto pulmonar ou morte súbita.

- Os êmbolos sistêmicos derivam principalmente de trombos murais cardíacos ou valvares, de aneurismas da aorta ou de placas ateroscleróticas; se um êmbolo resultará em infarto tecidual dependerá do local da embolização e da presença ou ausência de circulação colateral.
- Embolia gordurosa pode ocorrer após lesões por esmagamento de ossos; os sintomas incluem danos neurológicos e insuficiência pulmonar. Embolia por líquido amniótico pode ocorrer no parto e originar manifestações pulmonares e cerebrais fatais. Embolia gasosa pode ocorrer após rápida descompressão, mais comumente em mergulhadores; resultante da súbita formação de bolhas de nitrogênio dissolvido no sangue sob pressões mais elevadas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Infarto

Um infarto é uma área de necrose isquêmica causada por oclusão do suprimento vascular para o tecido afetado. O infarto que afeta principalmente o coração e o cérebro é uma causa comum e importante de doença clínica. Aproximadamente 40% de todas as mortes nos Estados Unidos são uma consequência de doença cardiovascular, sendo a maioria dessas mortes originárias de infarto do miocárdio ou cerebral. O infarto pulmonar é uma complicação clínica comum, o infarto intestinal é quase sempre fatal e a necrose isquêmica das extremidades distais (gangrena) causa substancial morbidade na população diabética.

A trombose arterial ou embolia arterial apresenta-se subjacente à grande maioria dos infartos. As causas menos comuns de obstrução arterial são o vasoespasmo, a expansão de um ateroma secundário a uma hemorragia intraplaca e a compressão extrínseca de um vaso, como por um tumor, um aneurisma dissecante da aorta ou um edema dentro de um espaço confinado (p. ex., síndrome do compartimento anterior tibial). Outras causas incomuns de infarto tecidual incluem a torção de pedículos vasculares (p. ex., na torção testicular ou vólvulo intestinal), a ruptura vascular traumática e a compressão em um saco herniário. Embora a trombose venosa possa causar infarto, o resultado mais comum é uma congestão mais simples; tipicamente, os canais colaterais se abrem rapidamente para fornecer suficiente efluxo de sangue, o que melhora o influxo arterial. Os infartos causados por trombose venosa, portanto, geralmente ocorrem apenas em órgãos com uma única veia eferente (p. ex., testículo ou ovário).

Morfologia

Os infartos são classificados com base na sua coloração (que reflete o grau de hemorragia) e a presença ou a ausência de infecção microbiana. Assim, os infartos podem ser **vermelhos (hemorrágicos)** ou **brancos (anêmicos)** e, ainda, **sépticos** ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

assépticos.

Os **infartos vermelhos** (Fig. 4.17A) ocorrem (*1*) como resultado de oclusões venosas (como na torção ovariana); (*2*) em tecidos frouxos (p. ex., pulmão) onde o sangue pode se acumular nas zonas infartadas; (*3*) em tecidos com circulações duplas, como pulmão e intestino delgado, onde é típica a perfusão parcial inadequada pelo suprimento arterial colateral; (*4*) em tecidos previamente congestos (como consequência de um lento efluxo venoso); e (*5*) quando o fluxo é restabelecido após ocorrer o infarto (p. ex., após angioplastia de uma obstrução arterial).

FIGURA 4.17 Infartos vermelho e branco. (A) Infarto hemorrágico pulmonar, em forma de cunha (*infarto vermelho*). (B) Infarto branco nitidamente demarcado no baço (*infarto branco*).

Os **infartos brancos** ocorrem nas oclusões arteriais em órgãos sólidos com circulações terminais (p. ex., coração, baço e rim) e onde a densidade tecidual limita a infiltração do sangue de leitos vasculares patentes adjacentes (Fig. 4.17B). Os infartos tendem a ser cuneiformes, estando o vaso ocluído no ápice e a base formada pela periferia do órgão (Fig. 4.17); quando a base é uma superfície

******ebook converter DEMO Watermarks*******

serosa, geralmente há um exsudato fibrinoso sobrejacente. As margens laterais podem ser irregulares, refletindo o fluxo dos vasos adjacentes. As margens dos infartos agudos são tipicamente indistintas e ligeiramente hemorrágicas; ao longo do tempo, as bordas se tornam mais bem definidas por uma margem estreita de hiperemia atribuível à inflamação.

Os infartos resultantes de oclusões arteriais em órgãos sem circulação dupla se tornam progressivamente mais pálidos e bem definidos com o passar do tempo (Fig. 4.17B). Por comparação, os infartos hemorrágicos são a regra no pulmão e em outros órgãos de natureza frouxa (Fig. 4.17A). As hemácias extravasadas em infartos hemorrágicos são fagocitadas pelos macrófagos e o ferro heme é convertido em hemossiderina intracelular. Pequenas quantidades não conferem ao tecido uma cor apreciável, mas as hemorragias extensas deixam uma coloração acastanhada definitiva.

Na maioria dos tecidos, o principal achado histopatológico associado aos infartos é a **necrose coagulativa isquêmica** (Cap. 2). Uma resposta inflamatória começa a se desenvolver ao longo das margens dos infartos dentro de algumas horas e normalmente está bem definida em 1ou 2 dias. Eventualmente, à inflamação segue-se o reparo, que começa nas margens preservadas (Cap. 3). Em alguns tecidos, pode ocorrer regeneração parenquimatosa na periferia do infarto, onde a arquitetura estromal subjacente está preservada. A maioria dos infartos, porém, é substituída por uma cicatriz (Fig. 4.18). O cérebro é uma exceção a essas generalizações: a lesão tecidual isquêmica no sistema nervoso central resulta em **necrose liquefativa** (Cap. 2).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

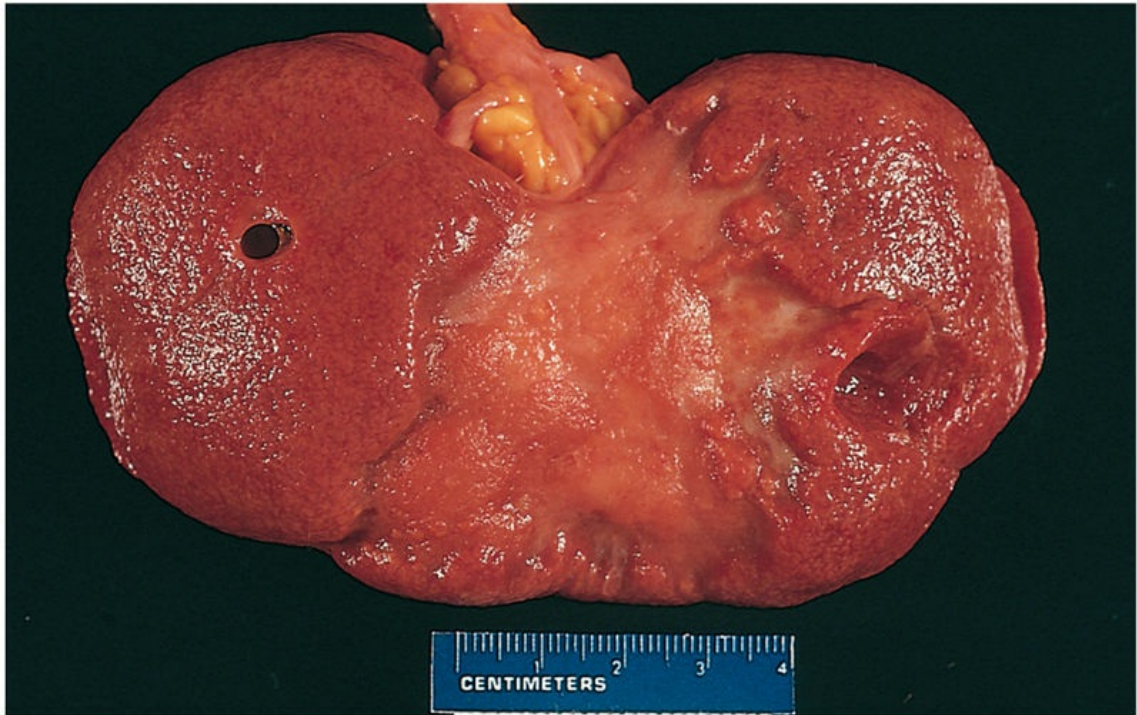



FIGURA 4.18 Infarto renal antigo, agora substituído por uma grande cicatriz fibrótica.

Os **infartos sépticos** ocorrem quando vegetações infectadas das valvas cardíacas embolizam ou quando microrganismos colonizam o **tecido** necrótico. Nesses casos, o infarto se converte em um abscesso, havendo uma resposta inflamatória correspondentemente maior e cicatrização por organização e fibrose (Cap. 3).

Fatores que Influenciam o Desenvolvimento do Infarto

Os efeitos da oclusão vascular variam desde nenhuma consequência até a necrose tecidual que leva à disfunção do órgão e algumas vezes ao óbito. A variação dos resultados é influenciada pelas seguintes variáveis:

- *Anatomia do suprimento vascular.* A presença ou ausência de um suprimento sanguíneo alternativo é o fator mais importante para determinar se a oclusão de um determinado vaso causará

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dano ao tecido. O suprimento duplo do pulmão pelas artérias pulmonares e brônquicas significa que a obstrução das arteríolas pulmonares não causa infarto pulmonar, a não ser que a circulação brônquica também esteja comprometida. Da mesma forma, o fígado, que recebe sangue da artéria hepática e da veia porta, a mão e o antebraço, com seu suprimento arterial radial e ulnar paralelo, são potencialmente mais resistentes ao infarto. Em contrapartida, o rim e o baço apresentam circulações terminais, e a obstrução arterial geralmente leva ao infarto nesses tecidos.

- *Velocidade da oclusão.* O desenvolvimento lento das oclusões apresenta menor probabilidade de causar infarto por proporcionar mais tempo para o desenvolvimento de suprimentos sanguíneos colaterais. Por exemplo, pequenas anastomoses arteriolares, que normalmente apresentam um fluxo sanguíneo mínimo, interconectam as três principais artérias coronárias. Se uma artéria coronária se oclui lentamente (p. ex., por uma placa aterosclerótica), o fluxo nessa circulação colateral pode aumentar o suficiente para impedir o infarto — mesmo que a artéria original se torne completamente ocluída.
- *Vulnerabilidade tecidual à hipóxia.* Os neurônios sofrem dano irreversível quando privados de seu suprimento sanguíneo por apenas 3 a 4 minutos. As células miocárdicas, embora mais resistentes que os neurônios, morrem após 20 a 30 minutos de isquemia. Em contrapartida, os fibroblastos no miocárdio permanecem viáveis após muitas horas de isquemia.

Resumo

Infarto

- Infartos são áreas de necrose isquêmica causada, mais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

comumente, por oclusão arterial (tipicamente por trombose ou embolização); a obstrução do efluxo venoso é uma causa menos frequente.

- Infartos causados por oclusão venosa ou que ocorrem em tecidos frouxos são geralmente hemorrágicos (vermelhos); aqueles causados por oclusão arterial em tecidos compactos tipicamente são pálidos (brancos).
- Se uma oclusão vascular causará ou não infarto dependerá dos suprimentos sanguíneos colaterais, da velocidade de desenvolvimento da obstrução, da suscetibilidade intrínseca do tecido à lesão isquêmica e da oxigenação sanguínea.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Choque

O choque é um estado no qual a diminuição do débito cardíaco ou do volume sanguíneo circulante efetivo prejudica a perfusão tecidual e leva à hipóxia celular. No início, a lesão celular é reversível; no entanto, o choque prolongado, eventualmente, leva a lesões irreversíveis nos tecidos que muitas vezes são fatais. O choque pode complicar hemorragias graves, trauma ou queimaduras extensas, infarto do miocárdio, embolia pulmonar e sepse microbiana. Suas causas se enquadram em três categorias gerais (Tabela 4.3):

- O *choque cardiogênico* resulta do baixo débito cardíaco decorrente de falha da bomba miocárdica. Essa falha pode ser causada por dano miocárdico (infarto), arritmias ventriculares, compressão extrínseca (tamponamento cardíaco) (Cap. 12) ou por obstrução do fluxo de saída (p. ex., embolia pulmonar).
- O *choque hipovolêmico* resulta do baixo débito cardíaco devido à perda de volume sanguíneo ou plasmático (p. ex., por hemorragia ou perda de fluido em decorrência de queimaduras graves).
- O *choque séptico é desencadeado por infecções microbianas e está associado à síndrome da resposta inflamatória sistêmica grave (SIRS).*[*]
- Além de microrganismos, a SIRS pode ser desencadeada por vários tipos de insultos, incluindo queimaduras, traumatismos e/ou pancreatite. O mecanismo patogênico comum é a presença maciça de mediadores inflamatórios de células imunes inatas e adaptativas que produzem vasodilatação arterial, extravasamento de líquido intravascular e represamento de sangue venoso. Essas anormalidades cardiovasculares resultam em hipoperfusão tecidual, hipóxia celular e distúrbios metabólicos que levam à disfunção orgânica e, se grave e persistente, a falência de múltiplos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

órgãos e a morte. A patogenia do choque é discutida em detalhes a seguir.

Tabela 4.3

Os Três Tipos Principais de Choque

Tipo de Choque	Exemplos Clínicos	Principais Mecanismos Patogênicos
Cardiogênico	Infarto do miocárdio Ruptura ventricular Arritmia Tamponamento cardíaco Embolia pulmonar	Falha da bomba miocárdica resultante de dano intrínseco do miocárdio, compressão extrínseca ou obstrução ao fluxo de saída
Hipovolêmico	Hemorragia Perda de fluido (p. ex., vômito, diarreia, queimaduras, trauma)	Volume sanguíneo ou plasmático inadequado
Séptico	Infecções microbianas graves Sepse por Gram-negativos Sepse por Gram-positivos Sepse fúngica Superantígenos (p. ex., síndrome do choque tóxico)	Vasodilatação periférica com acúmulo de sangue; ativação/lesão endotelial; dano induzido por leucócito; coagulação intravascular disseminada; ativação de cascatas de citocinas

Menos comumente, o choque pode resultar de uma perda de tônus vascular associada à anestesia ou secundária à lesão da medula espinal (choque neurogênico). O choque anafilático resulta de vasodilatação sistêmica e aumento da permeabilidade vascular desencadeada por uma reação de hipersensibilidade mediada por imunoglobulina E (Cap. 5).

Patogenia do Choque Séptico

O choque séptico é responsável por 2% de todas as admissões hospitalares nos Estados Unidos. Destes, 50% necessitam de tratamento em unidades de terapia intensiva. O número de casos nos Estados Unidos ultrapassa os 750.000/ano e a incidência está aumentando, o que é irônico, uma vez que isso se deve, em parte, ao melhor suporte de vida para pacientes em estado crítico, assim como ao aumento de procedimentos invasivos e ao número cada vez maior de pacientes imunocomprometidos (por quimioterapia, imunossupressão, idade avançada ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana) e a crescente prevalência de organismos multirresistentes no ambiente hospitalar. Apesar das melhorias nos cuidados, a mortalidade permanece em uma escala que varia de 20% a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

30%.

O choque séptico é desencadeado mais frequentemente por infecções bacterianas Gram-positivas, seguidas de bactérias Gram-negativas e fungos. Por isso, um sinônimo mais antigo, “choque endotóxico”, não é mais apropriado.

A capacidade de vários microrganismos para causar choque séptico é consistente com a ideia de que vários constituintes microbianos podem desencadear o processo. Conforme mencionado no Capítulo 3, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células endoteliais e componentes solúveis do sistema imune inato (p. ex., o complemento) reconhecem e são ativados por várias substâncias derivadas de microrganismos. Após a ativação, essas células e fatores iniciam uma série de respostas inflamatórias que interagem de forma complexa, ainda não completamente compreendidas, para produzir choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos (Fig. 4.19).

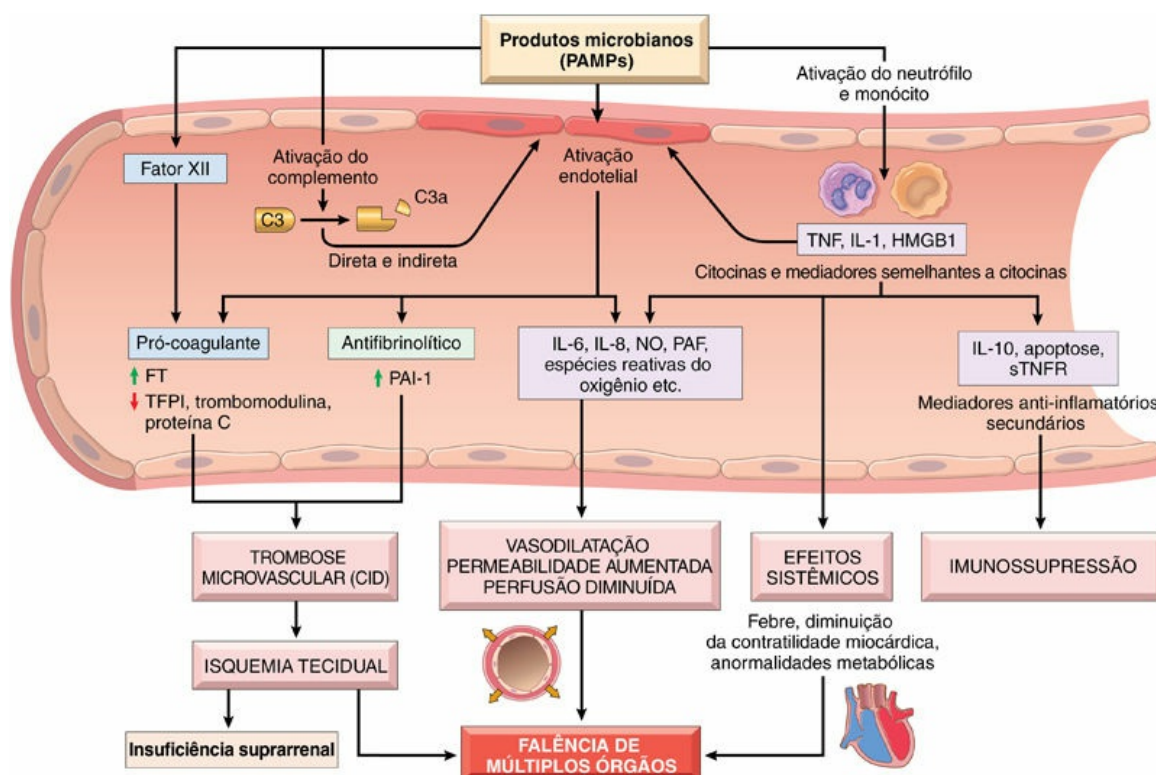



FIGURA 4.19 Principais vias patogênicas no choque séptico. Produtos microbianos ativam as células endoteliais, assim como os elementos celulares e humorais do sistema imune inato, iniciando a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cascata de eventos que levam à falência de múltiplos órgãos na fase terminal. Detalhes adicionais são apresentados no texto. *CID*, coagulação intravascular disseminada; HMGBI, proteína do grupo de alta mobilidade box-1; NO, óxido nítrico; PAF, fator de ativação plaquetária; PAI-I, inibidor do ativador do plasminogênio 1; PAMP, padrão molecular associado ao patógeno; sTNFR, receptor do fator de necrose tumoral solúvel; FT, fator tecidual; TFPI, inibidor da via do fator tecidual.

Acredita-se que os seguintes fatores desempenham funções importantes na fisiopatologia do choque séptico:

- *Respostas inflamatórias e anti-inflamatórias*. Na sepse, vários constituintes da parede celular microbiana se ligam aos receptores nas células do sistema imune inato, desencadeando respostas pró-inflamatórias. Os prováveis iniciadores da inflamação na sepse são vias de sinalização que se situam à jusante dos receptores de tipo Toll (TLRs) (Cap. 5), que reconhecem uma série de substâncias derivadas de microrganismos contendo os chamados "padrões moleculares associados a patógenos" (PAMPs), bem como receptores acoplados à proteína G que detectam peptídeos bacterianos e receptores de lectina tipo C, como Dectinas. Na ativação, as células imunes inatas produzem inúmeras *citocinas*, incluindo TNF, IL-1, IFN-γ, IL-12 e IL-18, bem como outros mediadores inflamatórios, como a proteína do grupo de alta mobilidade Box-1 (HMGB1). Marcadores da inflamação aguda, como a proteína C reativa e a pró- calcitonina, também estão elevados. Este último é um indicador clinicamente útil de choque séptico. Espécies reativas de oxigênio e mediadores lipídicos, como prostaglandinas e fatores ativadores de plaquetas (PAF), também são elaborados. Essas moléculas efetoras induzem as células endoteliais (e outros tipos de células) a aumentar a expressão da molécula de adesão e estimular ainda mais a produção de citocinas e quimiocinas. A *cascata do complemento* também é ativada por componentes microbianos, tanto de forma direta como através da atividade proteolítica da plasmina (Cap. 3), resultando na produção de anafilotoxinas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(C3a, C5a), fragmentos quimiotáticos (C5a) e opsoninas (C3b), todos contribuem para o estado pró- inflamatório. Além disso, os componentes microbianos podem ativar a coagulação diretamente através do fator XII e indiretamente através da função endotelial alterada (discutida mais adiante). A ampla ativação da trombina pode aumentar ainda mais a inflamação, por estimular os receptores ativados por protease nas células inflamatórias.

O estado hiperinflamatório, iniciado pela sepse, desencadeia mecanismos imunossupressores contrarregulatórios, que podem envolver tanto células imunes inatas como adaptativas. Como resultado, os pacientes sépticos podem oscilar entre estados hiperinflamatórios e imunossuprimidos durante a evolução clínica. Os mecanismos propostos para a imunossupressão incluem uma mudança de citocinas pró-inflamatórias (T_H1) para citocinas anti-inflamatórias (T_H2) (Cap. 5), produção de mediadores anti-inflamatórios (p. ex., receptor de TNF solúvel, antagonista de receptor de IL-1, e IL-10), apoptose de linfócitos, os efeitos imunossupressores das células apoptóticas e a indução de anergia celular. Em alguns pacientes, os mecanismos contrarregulatórios superam as respostas inflamatórias e a supressão imune resultante torna esses pacientes suscetíveis a superinfecções.

- *Ativação e lesão endotelial*. O estado pró-inflamatório e a ativação das células endoteliais associadas à sepse desencadeiam extravasamento vascular generalizado e edema tecidual, que tem efeitos deletérios tanto no fornecimento de nutrientes como na remoção de resíduos. Um efeito das citocinas inflamatórias é o afrouxamento das junções firmes das células endoteliais, tornando os vasos permeáveis o que resulta no acúmulo de edema rico em proteína em todo o corpo. Esta alteração impede a perfusão tecidual e pode ser exacerbada por tentativas de suporte ao paciente com líquidos intravenosos. O endotélio ativado também aumenta a produção de óxido nítrico (NO) e outros mediadores

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inflamatórios vasoativos (p. ex., C3a, C5a e PAF), o que pode contribuir para o relaxamento do músculo liso vascular e hipotensão sistêmica.

- *Indução de um estado pró-coagulante*. O desarranjo na coagulação é suficiente para produzir a terrível complicação da c*oagulação intravascular disseminada* em até metade dos pacientes sépticos. A sepse altera a expressão de muitos fatores que favorecem a coagulação. As citocinas pró-inflamatórias aumentam a produção de fator tecidual pelos monócitos e, possivelmente, pelas células endoteliais e diminuem a produção de fatores anticoagulantes endoteliais, como o inibidor da via do fator tecidual, trombomodulina e proteína C (Fig. 4.11). Eles também reduzem a fibrinólise aumentando a expressão do inibidor-1 do ativador do plasminogênio (Fig. 4.10). O extravasamento vascular e o edema tecidual diminuem o fluxo sanguíneo no nível dos pequenos vasos, produzindo estase e diminuindo a lavagem dos fatores de coagulação ativados. Atuando em conjunto, esses efeitos desencadeiam a ativação sistêmica da trombina e a deposição de trombos ricos em fibrina em pequenos vasos, muitas vezes em todo o corpo, comprometendo ainda mais a perfusão tecidual. Na coagulação intravascular disseminada, o consumo de fatores de coagulação e plaquetas é tão grande que as deficiências desses fatores aparecem, levando a sangramento e hemorragia concomitantes (Cap. 12).
- *Anormalidades metabólicas.* Os pacientes sépticos apresentam resistência à insulina e hiperglicemia. Citocinas como TNF e IL-1, hormônios induzidos pelo estresse (como o glucagon, o hormônio do crescimento e os glicocorticoides), e as catecolaminas conduzem a gliconeogênese. Ao mesmo tempo, as citocinas pró-inflamatórias suprimem a liberação de insulina, assim como promovem a resistência à insulina no fígado e outros tecidos, provavelmente prejudicando a expressão superficial de GLUT-4, um transportador de glicose. A hiperglicemia diminui a função dos neutrófilos —

******ebook converter DEMO Watermarks*******

suprimindo assim a atividade bactericida — e causa maior expressão da molécula de adesão nas células endoteliais. Embora a sepse esteja inicialmente associada a um aumento agudo da produção de glicocorticoides, esta fase pode ser sucedida por insuficiência da suprarrenal e uma deficiência funcional de glicocorticoides. Isso pode ser resultado da depressão da capacidade sintética das glândulas suprarrenais intactas ou da necrose suprarrenal franca resultante da coagulação intravascular disseminada (*síndrome de Waterhouse-Friderichsen*) (Cap. 20). Por fim, a hipóxia celular e a fosforilação oxidativa diminuída levam ao aumento da produção de lactato e à acidose lática.

- *Disfunção de órgãos.* A hipotensão sistêmica, o edema intersticial e a trombose dos pequenos vasos diminuem a liberação de oxigênio e nutrientes para os tecidos que, devido à hipóxia celular, não conseguem usar adequadamente os nutrientes que são fornecidos. O dano mitocondrial resultante do estresse oxidativo prejudica o uso do oxigênio. Os elevados níveis de citocinas e mediadores secundários diminuem a contratilidade miocárdica e o débito cardíaco, e o aumento da permeabilidade vascular e lesão endotelial podem levar à *síndrome do desconforto respiratório agudo* (Cap. 13). Em última análise, esses fatores podem conspirar para causar falência de múltiplos órgãos, particularmente rins, fígado, pulmões e coração, culminando no óbito.

A gravidade e o resultado do choque séptico provavelmente dependem da extensão e da virulência da infecção, do estado imune do hospedeiro, da presença de outras comorbidades, e do padrão e nível de produção do mediador. A multiplicidade de fatores e a complexidade das interações subjacentes à sepse explicam por que a maioria das tentativas de intervenção terapêutica com antagonistas de mediadores específicos não foi eficaz e pode até apresentar efeitos deletérios em alguns casos. O padrão de cuidados permanece sendo antibioticoterapia para tratar a infecção subjacente e fluidos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

intravenosos, vasopressores e oxigênio suplementar para manter a pressão arterial e limitar a hipóxia tecidual. Mesmo nos melhores hospitais, o choque séptico continua a ser um desafio clínico persistente.

Um grupo adicional de proteínas bacterianas secretadas chamadas superantígenos também causa uma síndrome semelhante ao choque séptico (*síndrome do choque tóxico*). Os *superantígenos* são ativadores de linfócitos T policlonais que induzem a liberação de altos níveis de citocinas, o que resulta em várias manifestações clínicas, que variam de uma erupção cutânea difusa à vasodilatação, hipotensão, choque e morte.

Estágios do Choque

O choque é uma disfunção progressiva que leva ao óbito se os problemas subjacentes não forem corrigidos. Os mecanismos exatos da morte relacionada com a sepse ainda são obscuros; exceto no caso do aumento da taxa de apoptose de linfócitos e enterócitos, a necrose celular é mínima. A morte tipicamente sucede à falência de múltiplos órgãos, que normalmente não apresentam indícios morfológicos para explicar sua disfunção. No entanto, nos choques hipovolêmico e cardiogênico, as vias que levam ao óbito de um paciente são razoavelmente conhecidas. A não ser que a agressão seja maciça e rapidamente fatal (p. ex., exsanguinação decorrente da ruptura de um aneurisma da aorta), o choque tende a evoluir em três estágios gerais (ainda que um tanto artificiais). Esses estágios foram documentados com mais clareza no choque hipovolêmico, mas são comuns a outras formas também:

- Um estágio não progressivo inicial durante o qual são ativados mecanismos compensatórios reflexos e são mantidas a perfusão de órgãos vitais.
- Um estágio progressivo caracterizado por hipoperfusão tecidual e início de piora circulatória e desarranjo metabólico, incluindo acidose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Um estágio irreversível, no qual a lesão celular e tecidual é tão grave que, mesmo corrigidos os defeitos hemodinâmicos, a sobrevivência não é possível.

Na fase não progressiva inicial do choque, vários mecanismos neuro-humorais ajudam a manter o débito cardíaco e a pressão sanguínea. Esses mecanismos incluem reflexos barorreceptores, liberação de catecolaminas e hormônio antidiurético, ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e estimulação simpática generalizada. O efeito final é taquicardia, vasoconstrição periférica e conservação de líquidos pelos rins; a vasoconstrição cutânea causa o característico resfriamento e palidez do "choque" (notavelmente o choque séptico pode inicialmente causar vasodilatação cutânea, de forma que o paciente pode apresentar pele eritematosa e quente). Os vasos coronarianos e cerebrais são menos sensíveis aos sinais simpáticos e mantêm calibre, fluxo sanguíneo e o fornecimento de oxigênio relativamente normal. Assim, o sangue é desviado para longe da pele para os órgãos vitais, como coração e cérebro.

Se as causas subjacentes não forem corrigidas, o choque passa imperceptivelmente para a fase progressiva, que, conforme já observamos, caracteriza-se por hipóxia tecidual disseminada. No quadro de déficit de oxigênio persistente, a respiração aeróbica intracelular é substituída pela glicólise anaeróbica com excessiva produção de ácido lático. A acidose lática metabólica resultante diminui o pH tecidual, o que enfraquece a resposta vasomotora; as arteríolas se dilatam e o sangue começa a se acumular na microcirculação. O armazenamento periférico não apenas piora o débito cardíaco, mas também coloca as células endoteliais sob risco de desenvolvimento de lesão anóxica com subsequente coagulação intravascular disseminada. Com a hipóxia tecidual disseminada, os órgãos vitais são afetados e começam a entrar em falência.

Na ausência de intervenção apropriada, o processo passa para o estágio irreversível. A lesão celular disseminada se reflete no extravasamento de enzima lisossomal, agravando mais o estado de choque. A função contrátil miocárdica piora, em parte devido ao

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aumento da síntese de óxido nítrico. O intestino isquêmico permite que a flora entre na circulação e, assim, o choque séptico bacteriano pode se sobrepor. É comum ocorrer progressão para falência renal como consequência da lesão isquêmica dos rins (Cap. 14) e, apesar das melhores intervenções terapêuticas, a espiral clínica descendente em geral culmina em morte.

Morfologia

Os efeitos celulares e teciduais do choque são essencialmente aqueles da lesão hipóxica (Cap. 2) e são causados pela combinação de **hipoperfusão** e **trombose microvascular**. Embora qualquer órgão possa ser afetado, com mais frequência são envolvidos cérebro, coração, rins, suprarrenais e trato gastrointestinal. **Trombos de fibrina** podem se formar em qualquer tecido, mas tipicamente são mais bem visualizados nos glomérulos renais. A **depleção lipídica celular cortical suprarrenal** é semelhante à observada em todas as formas de estresse e reflete a maior utilização de lipídeos armazenados para a síntese esteroidal. Embora os pulmões sejam resistentes à lesão hipóxica no choque hipovolêmico que ocorre após hemorragia, sepse ou trauma pode precipitar o dano alveolar difuso (Cap. 13), levando ao chamado **"pulmão do choque"**. Com exceção da perda neuronal e de cardiomiócitos, os tecidos afetados podem se recuperar completamente, se o paciente sobreviver.

Características Clínicas

As manifestações clínicas do choque dependem da agressão que o precipitou. No choque hipovolêmico e cardiogênico, os pacientes apresentam hipotensão, um pulso fraco e rápido, taquipneia e pele cianótica fria e pegajosa. Como já observado, *no choque séptico a pele pode estar quente e avermelhada devido à vasodilatação periférica*. A principal ameaça à vida é o evento iniciador subjacente (p. ex., infarto do miocárdio, hemorragia grave, infecção bacteriana). No entanto,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

alterações cardíacas, cerebrais e pulmonares agravam rapidamente a situação. Se os pacientes sobreviverem ao período inicial, a piora da função renal pode provocar uma fase caracterizada por oligúria progressiva, acidose e desequilíbrios eletrolíticos.

O prognóstico varia de acordo com a origem do choque e sua duração. Portanto, mais de 90% dos pacientes jovens, saudáveis sob outros aspectos, com choque hipovolêmico, sobrevivem com tratamento apropriado; em comparação, o choque cardiogênico ou séptico está associado a resultados substancialmente piores, mesmo com os cuidados modernos e avançados.

Resumo

Choque

- O choque é definido como um estado de hipoperfusão tecidual sistêmica por redução do débito cardíaco e/ou do volume sanguíneo circulante efetivo.
- Os principais tipos de choque são: cardiogênico (p. ex., infarto do miocárdio), hipovolêmico (p. ex., perda de sangue) e séptico (p. ex., infecções).
- Qualquer forma de choque pode levar à lesão tecidual hipóxica se não corrigido.
- O choque séptico é causado pela resposta do hospedeiro a infecções bacterianas ou fúngicas; caracteriza-se por ativação das células endoteliais, vasodilatação, edema, coagulação intravascular disseminada e desarranjos metabólicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Akhtar S. Fat embolism. *Anesthesiol Clin*. 2009;27:533. [Resumo recente da patogênese e dos problemas clínicos na síndrome da embolia gordurosa.]

Alberelli MA, De Candia E. Functional role of protease activated receptors in vascular biology. *Vascul Pharmacol*. 2014;62:72–81. [Uma revisão exaustiva sobre o papel desempenhado pelos PARs na hemostasia.]

Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;840. [Excelente revisão das características clínicas, da patogênese e dos resultados do choque séptico.]

Benson MD. Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism. *Clin Dev Immunol*. 2012;doi: 10.1155/2012/946576. [Discussão sobre a fisiopatologia da embolia do líquido amniótico.]

Cawcutt KA, Peters SG. Severe sepsis and septic shock: clinical overview and update on management. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:1572. [Uma breve revisão clínica da sepse.]

Chapman JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. 2015;29:17. [Uma discussão atualizada sobre a fibrinólise e seu papel na regulação da coagulação.]

Chaturvedi S, McCrae KR. Recent advances in the antiphospholipid antibody syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:371. [Uma discussão sobre a fisiopatologia desta importante e complexa entidade.]

Coleman DM, Obi A, Henke PK. Update in venous thromboembolism: pathophysiology, diagnosis, and treatment for surgical patients. *Curr Probl Surg*. 2015;52:233. [Extensa revisão desta condição clínica comum.]

Ellery PE, Adams MJ. Tissue factor pathway inhibitor: then and now. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:881. [Avanços na compreensão do papel do fator tecidual na coagulação.]

Esmon CT, Esmon NL. The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol*. 2011. [Excelente revisão das interações do endotélio, fluxo sanguíneo e hemostasia/trombose.]

Greinacher A. Heparin induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015;373:3. [Uma boa revisão sobre esta condição comum e enigmática.]

Osinbowale O, Ali L, Chi YW. Venous thromboembolism: a clinical review. *Postgrad Med*. 2010;122:54. [Boa revisão para estudantes e profissionais.]

Rao LVM, Esom CT, Pendurthi UR. Endothelial cell protein C receptor: a multiliganded and multifunctional receptor. *Blood*. 2014;124:1553. [Uma discussão sobre esse novo receptor na coagulação limitante.]

Renne T, Schmaier AH, Nickel KF, et al. In vivo roles of factor XII. *Blood*. 2012;120:4296–4303. [Uma revisão que resume os novos conhecimentos sobre as funções in vivo do fator XII na trombose e na biologia vascular.]

Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, et al. New fundamentals in stasis. *Physiol Rev*. 2013;93:327. [Uma atualização sobre vários problemas na hemostasia.]

---

[*] *Nota da Revisão Científica*: Podemos utilizar o termo *hiperemia ativa* para designar o aumento

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do influxo sanguíneo, em um órgão ou região orgânica, devido à maior necessidade metabólica. O termo *hiperemia passiva*, por sua vez, pode ser utilizado como sinônimo de congestão, quando compreende um menor efluxo sanguíneo.

* *Nota da Revisão Científica*: Outro termo utilizado é *derrame cavitário* – para as cavidades revestidas por serosas, tais como: derrame pleural ou pericárdico. Quando se trata do peritônio, o termo mais empregado é *ascite*.

* *Nota da Revisão Científica*: A pressão coloidosmótica também pode ser denominada *pressão osmótica coloidal*.

* *Nota da Revisão Científica*: O termo mais adequado é tampão *hemostático definitivo* ou *tampão fibrinoplaquetário*.

* *Nota da Revisão Científica*: Equimoses são hemorragias *em lençol*.

* *Nota da Revisão Científica*: O melhor termo é *tampão fibrinoplaquetário*.

** *Nota da Revisão Científica*: Um ponto importante a ser destacado é que, no Brasil, os termos *coágulo e trombo* não devem ser utilizados como sinônimos. Deve ficar claro que o coágulo consiste em uma massa desestruturada de sangue (fibrina) que se forma fora dos vasos (p. ex., em cavidades pré-formadas no indivíduo vivo, ou dentro do sistema cardiovascular, no indivíduo após o óbito). Macroscopicamente o coágulo se apresenta brilhante, úmido, elástico, não é aderido à parede do vaso e apresenta formato livre, ou seja, de acordo com o local de formação. Contrariamente, o trombo se apresenta como uma massa estruturada de sangue (plaquetas, fibrina e elementos do sangue), que se forma sempre no interior do sistema cardiovascular e apenas no indivíduo vivo. Sua aparência é de uma massa seca ou opaca, sempre aderida à parede do vaso e de consistência friável ou inelástica. Esta última característica confere uma importante consequência: a formação de tromboêmbolos. Quando nos referimos ao processo fisiológico da hemostasia, frente a uma lesão vascular, nos referimos a ativação de plaquetas (tampão hemostático primário) e fatores de coagulação (tampão hemostático secundário) que conjuntamente formam o tampão hemostático definitivo (tampão fibrinoplaquetário). Dessa forma, uma ativação inadequada desses fatores predispõem à formação do trombo. Considerando isso, mais adiante no texto, justifica-se a utilização de termos mais adequados para o contexto brasileiro.

* *Nota da Revisão Científica*: Também pode ser utilizado o termo *trombofilia* para descrever esse quadro de hipercoagulabilidade. Assim, essa predisposição resulta em maior tendência para a formação de trombos, quando comparada com a média na população geral, sendo resultante de condições congênitas (hereditárias ou primárias) ou adquiridas (secundárias). As trombofilias não são todas iguais e algumas modificam pouco, outras aumentam enormemente esta tendência.

* *Nota da Revisão Científica:* A definição de *sepse e falência orgânica múltipla* foi primeiramente proposta por um consenso de especialistas em 1991 e revisada, posteriormente, em 2001. Assim, o paciente era caracterizado como portador de sepse quando apresentava a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS, com pelo menos dois dentre os quatro critérios – taquicardia, taquipneia, alteração leucocitária e alteração de temperatura) decorrente de um processo infeccioso (confirmado ou suspeito). Entretanto tal definição apresentava várias críticas, e em 2016, por iniciativa da Society of Critical Care Medicine e da European Society of Intensive Care Medicine novas definições de sepse e choque séptico foram propostas e encontram-se publicadas na revista *JAMA*, com o título *The Third International Consensus*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Definitions for Sepsis and Septic Shock – Sepsis-3. Essa força-tarefa de cuidados críticos formada por especialistas propôs essa nova definição para sepse (inclusive para choque séptico) fundamentada em avanços científicos (bases de dados) e em testes de critérios clínicos. Assim, sepse atualmente é definida como **disfunção orgânica potencialmente fatal causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção**; e clinicamente são necessários uma infecção suspeita ou documentada e um aumento agudo de ≥ 2 pontos em uma tabela de escores de "disfunção orgânica" (Sequential Organ Failure Assessmen – SOFA). Essa tabela de escores SOFA analisa 6 sistemas orgânicos graduando entre 0 e 4 pontos de acordo com o grau de disfunção orgânica/falência. Entretanto, deve-se destacar que está sendo fortemente incentivado que haja uma confirmação prospectiva desses novos critérios junto às diferentes unidades de saúde, principalmente em países que apresentam recursos financeiros limitados para a área da saúde.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças do Sistema Imune

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de Formação do Amiloide

Imunidade refere-se à proteção contra infecções. O sistema imune é o conjunto de células e moléculas responsáveis pela defesa do organismo contra os incontáveis patógenos com os quais os indivíduos se deparam. Defeitos no sistema imune tornam os indivíduos suscetíveis a infecções e são a causa das *doenças da imunodeficiência*. Mas o próprio sistema imune é capaz de causar lesão tecidual e doenças, que são frequentemente denominadas *distúrbios de hipersensibilidade*.

Este capítulo dedica-se às doenças causadas pela reatividade imunológica excessiva ou deficiente. Considera-se também a amiloidose, uma doença na qual uma proteína anormal, em geral, derivada de fragmentos de anticorpos ou anticorpos produzidos durante a inflamação crônica, é depositada nos tecidos. Em primeiro lugar, será realizada uma revisão de algumas características importantes das respostas imunes normais, para fornecer uma base para a compreensão das anomalias que originam as doenças imunológicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A resposta imune normal

A defesa contra patógenos consiste em dois tipos de reações (Fig. 5.1). A ***imunidade inata*** (também chamada imunidade *natural* ou *nativa*) **é mediada por células e proteínas que estão sempre presentes** (por isso o termo *inata*) **e prontas para reagir contra patógenos infecciosos**. Estes mecanismos são ativados imediatamente em resposta à infecção e assim constituem a primeira linha de defesa. Alguns destes mecanismos também estão envolvidos na limpeza das células e tecidos danificados. A principal reação da imunidade inata é a *inflamação* (Cap. 3).

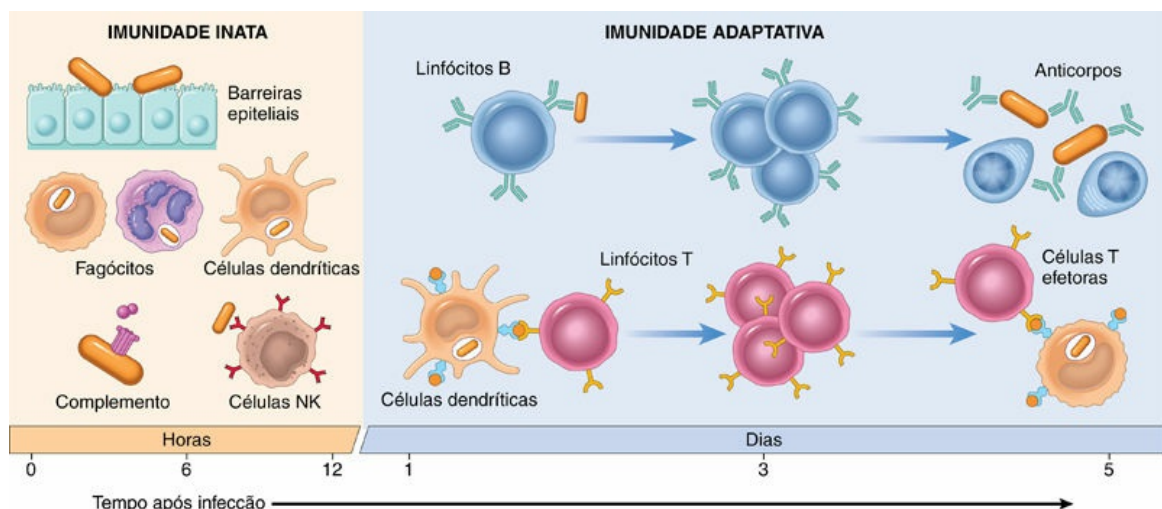



FIGURA 5.1 Principais componentes e cinética da imunidade inata e da imunidade adaptativa. Células NK, células *natural killer*.

Muitos patógenos evoluíram para resistir às defesas iniciais, e a proteção contra essas infecções requer os mecanismos mais especializados e poderosos da *imunidade adaptativa* (também chamada imunidade *adquirida* ou *específica*). **A imunidade adaptativa normalmente é silenciosa e responde** (ou *se adapta*) **à presença de agentes infecciosos gerando mecanismos potentes para neutralizar e eliminar os patógenos.** Por convenção, os termos *sistema imune* e *resposta imune* referem-se geralmente à imunidade adaptativa.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Imunidade Inata

Os principais componentes da imunidade inata são as barreiras epiteliais que bloqueiam a entrada de microrganismos, células fagocíticas (principalmente neutrófilos e macrófagos), células dendríticas (CDs), células *natural killer* (NK) e outras células linfoides inatas, e várias proteínas plasmáticas, incluindo as proteínas do sistema complemento. As várias células são posteriormente discutidas neste capítulo; o sistema complemento foi discutido no Capítulo 3.

Fagócitos, células dendríticas e muitas outras células, como as células epiteliais, expressam receptores que detectam a presença de agentes infecciosos e substâncias liberadas provenientes de células mortas. As estruturas microbianas reconhecidas por estes receptores são chamadas *padrões moleculares associados a patógenos*. Eles são compartilhados entre os mesmos tipos de microrganismos e são essenciais para a sobrevivência e infectividade dos microrganismos (por isso os microrganismos não conseguem escapar ao reconhecimento imune inato por meio de mutação dessas moléculas). As substâncias liberadas a partir de células lesadas e necróticas são chamadas *padrões associados aos danos*. Os receptores celulares que reconhecem essas moléculas são frequentemente chamados *receptores de reconhecimento de padrões*. Estima-se que a imunidade inata utilize cerca de 100 receptores diferentes para reconhecer 1000 padrões moleculares.

Receptores da Imunidade Inata

Os receptores de reconhecimento de padrão estão localizados em compartimentos celulares onde os patógenos podem estar presentes: receptores da membrana plasmática detectam patógenos extracelulares, receptores endossômicos detectam microrganismos ingeridos, e receptores citossólicos detectam microrganismos citoplasmáticos (Fig. 5.2.). Várias classes destes receptores foram identificadas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

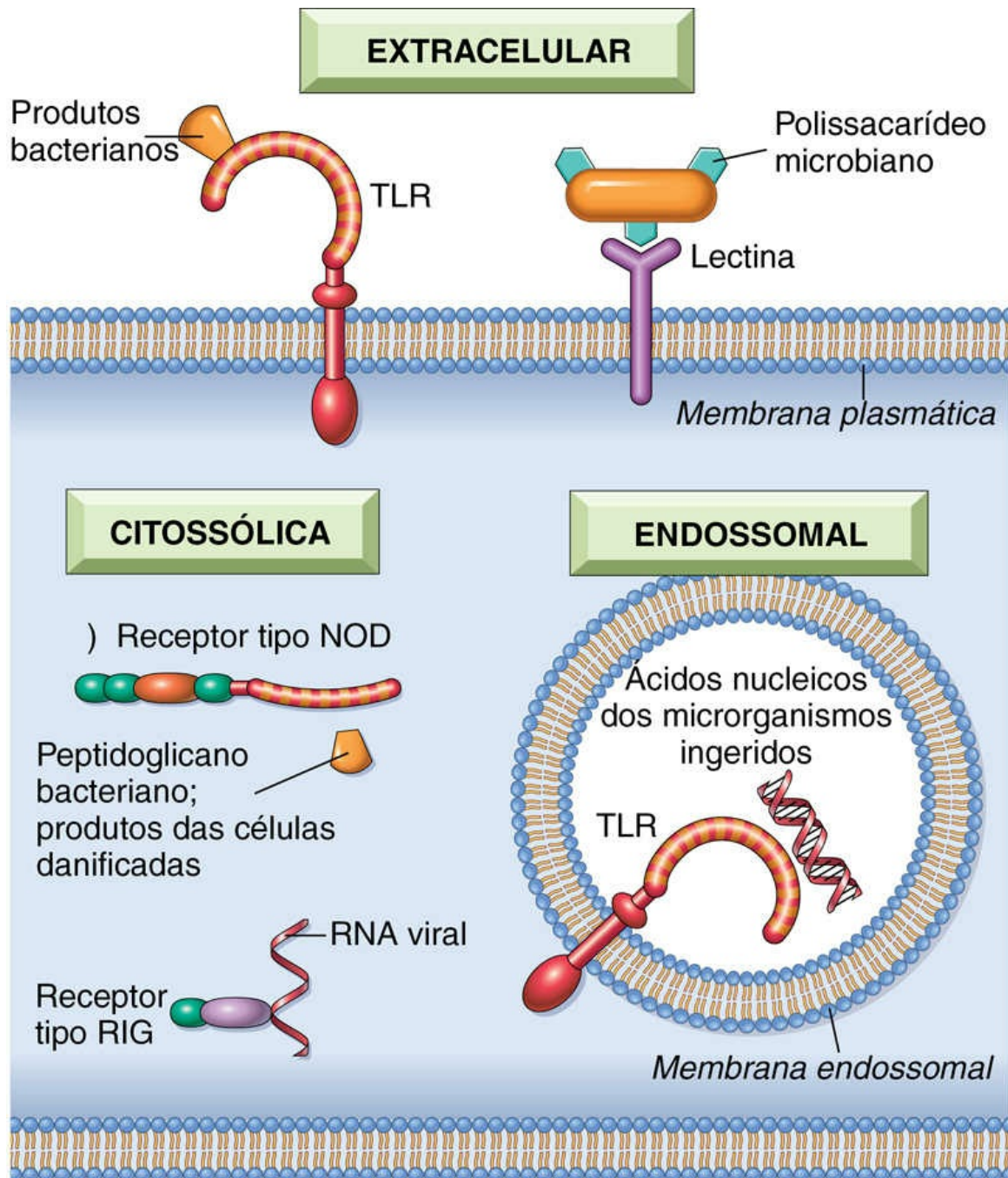



FIGURA 5.2 Receptores celulares para microrganismos e produtos de lesão celular. Os fagócitos, as células dendríticas e muitos tipos de células epiteliais expressam diferentes classes de receptores para detectar a presença de microrganismos e células mortas. Receptores do tipo *Toll* (TLRs), localizados em diferentes compartimentos celulares, bem como outros receptores da membrana plasmática e citoplasmáticos, reconhecem produtos de diferentes classes de microrganismos. As principais classes de receptores da imunidade inata são TLR, receptores tipo NOD no citosol (*NOD-like receptor* – NLRs), receptores de lectina do tipo C, receptores tipo RIG para RNA

******ebook converter DEMO Watermarks*******

viral, assim denominado de acordo com o membro fundador RIG-I, e sensores de DNA citosólicos.

Receptores do Tipo Toll

Os receptores de reconhecimento de padrões mais conhecidos são os *receptores do tipo Toll (TLRs)*. Existem 10 TLRs em mamíferos que reconhecem uma ampla gama de moléculas microbianas. Os TLRs da membrana plasmática reconhecem produtos bacterianos como o lipopolissacarídeo (LPS) e os TLRs endossômicos reconhecem RNA e DNA viral e bacteriano (Fig. 5.2). O reconhecimento de microrganismos, por esses receptores, ativa fatores de transcrição que estimulam a produção de várias proteínas secretadas e membranares, incluindo mediadores de inflamação, citocinas antivirais (interferons) e proteínas que promovem a ativação de linfócitos e respostas imunes adaptativas ainda mais potentes.

Receptores do Tipo NOD e o Inflamassomo

Os *receptores do tipo NOD* (NLRs) são receptores citossólicos com o nome adotado a partir dos membros fundadores NOD-1 e NOD-2. Eles reconhecem uma grande variedade de substâncias, incluindo produtos de células necróticas (por exemplo, ácido úrico e ATP liberado), distúrbios iônicos (por exemplo, perda de K^+) e alguns produtos microbianos. A forma como essa família de sensores detecta muitos sinais de perigo ou de dano não é conhecida. Vários sinais de NLR ocorrem por meio de um complexo de multiproteínas citossólicas chamado *inflamassomo*, que ativa uma enzima (caspase-1) que cliva uma forma precursora da citocina interleucina-1 (IL-1) para gerar a forma biologicamente ativa (Fig. 5.3). Conforme discutido no Capítulo 3, a IL-1 é um mediador da inflamação que recruta leucócitos e induz a febre. As mutações de ganho de função em um dos NLRs resultam em síndromes periódicas de febre, chamadas *síndromes autoinflamatórias*, que respondem muito bem ao tratamento com antagonistas de IL-1. A via NLR-inflamassomo também pode atuar em uma série de distúrbios crônicos marcados por inflamação. Por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

exemplo, o reconhecimento de cristais de urato por uma classe de NLRs é subjacente à inflamação associada à gota. Estes receptores podem detectar e responder a lipídeos e cristais de colesterol que são depositados em quantidades anormalmente grandes nos tecidos; a inflamação resultante pode contribuir para o diabetes tipo 2 associado a obesidade e aterosclerose, respectivamente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

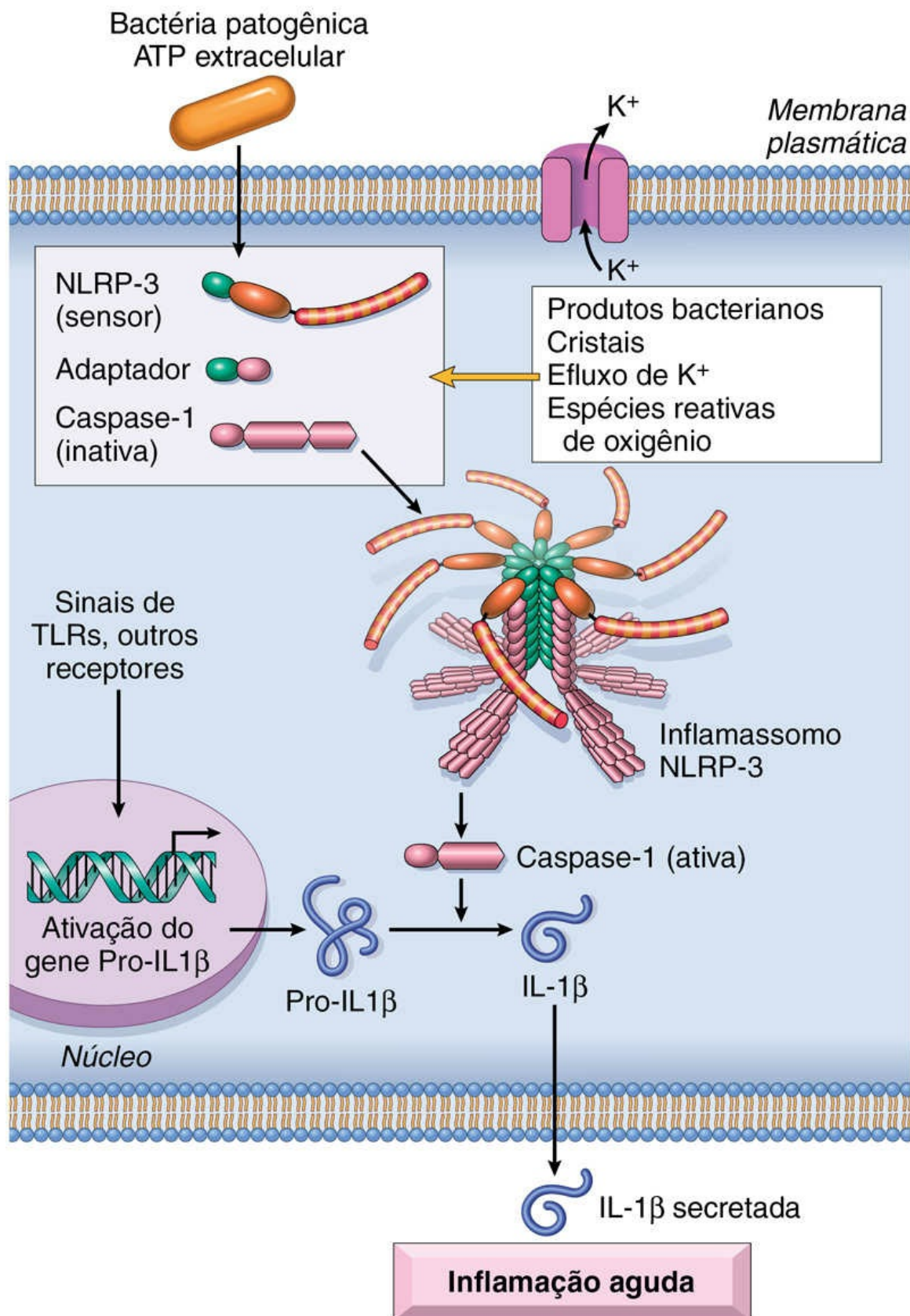



FIGURA 5.3 O inflamassomo. O inflamassomo é um complexo de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proteínas que reconhece produtos das células mortas e alguns microrganismos, e induz a secreção de interleucina-1 biologicamente ativa. É um complexo de múltiplas cópias de uma proteína sensor (uma proteína rica em leucina chamada *NLRP3*), um adaptador e a enzima caspase-1, que é convertida de uma forma inativa para uma forma ativa. A estrutura do inflamassomo é exibida de forma simplificada a partir das estruturas cristalinas conhecidas. A formação do complexo do inflamassomo ocorre por um mecanismo de propagação tipo príon, no qual uma proteína alterada por ativação induz alterações conformacionais em outras proteínas do mesmo tipo. O resultado é a ativação e a montagem de um grande número de polipeptídeos idênticos, formando feixes semelhantes a “cabos de adaptadores” e enzimas.

Outros Receptores para Produtos Microbianos

Os receptores de lectina do tipo C (CLRs), expressos na membrana plasmática de macrófagos e DCs (células dendríticas) detectam glicanos fúngicos e provocam reações inflamatórias contra os fungos. Vários receptores citossólicos detectam os ácidos nucleicos virais que se replicam no citoplasma das células infectadas e estimulam a produção de citocinas antivirais. Os receptores acoplados à proteína G em neutrófilos, macrófagos e a maioria dos outros tipos de leucócitos reconhecem peptídeos bacterianos curtos que contêm resíduos de N-formilmetionina. Como as proteínas bacterianas e poucas proteínas dos mamíferos (apenas as sintetizadas nas mitocôndrias) são iniciadas pela N-formilmetionina, este receptor permite que os neutrófilos detectem proteínas bacterianas e estimulem as respostas quimiotáticas. Os receptores de manose reconhecem os açúcares microbianos (que muitas vezes contêm resíduos terminais de manose, ao contrário das glicoproteínas dos mamíferos) e induzem a fagocitose dos microrganismos. Além disso, duas famílias de receptores citosólicos, um denominado como seu membro fundador RIG-I e o outro chamado sensor de DNA citossólico, reconhecem o RNA e DNA microbiano, respectivamente.

Reações da Imunidade Inata

O sistema imune inato proporciona defesa ao hospedeiro por duas reações principais:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Inflamação*. Citocinas e produtos da ativação do complemento, bem como outros mediadores, são produzidos durante as reações imunes inatas e desencadeiam componentes vasculares e celulares da inflamação. Os leucócitos recrutados destroem agentes patogênicos e ingerem e eliminam células danificadas. Esta reação foi descrita no Capítulo 3.
- *Defesa antiviral*. Os interferons do tipo I, produzidos em resposta aos vírus, agem sobre as células infectadas e não infectadas e ativam enzimas que degradam os ácidos nucleicos virais e inibem a replicação viral.

Além dessas funções defensivas, o sistema imune inato gera sinais que estimulam a resposta imune adaptativa subsequente ainda mais poderosa. Alguns desses sinais são descritos mais adiante.

Imunidade Adaptativa

O sistema imune adaptativo consiste em linfócitos e seus produtos, incluindo os anticorpos. Ao contrário do repertório limitado do sistema imune inato, o sistema imune adaptativo pode reconhecer uma grande variedade de substâncias estranhas.

Existem dois tipos de imunidade adaptativa: a imunidade humoral, mediada por proteínas solúveis chamadas anticorpos que são produzidas pelos linfócitos B (também chamados **células B**) **e a imunidade mediada por células (ou celular), mediada por linfócitos T** (também chamados **células T**). Os anticorpos fornecem proteção contra patógenos extracelulares no sangue, nas superfícies mucosas e nos tecidos. Os linfócitos T são importantes na defesa contra microrganismos intracelulares. Eles matam as células infectadas (pela ação dos linfócitos T citotóxicos) ou ativam fagócitos para eliminar os microrganismos ingeridos, por meio da produção de mediadores de proteínas solúveis chamados *citocinas* (produzidas por células T auxiliares). A seguir descreveremos as principais propriedades e funções das células do sistema imune.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Células e tecidos do sistema imune

As células do sistema imune consistem em linfócitos, que apresentam receptores específicos para antígenos e montam a resposta imune adaptativa; células apresentadoras de antígeno especializadas (APCs), que capturam e exibem os antígenos microbianos e outros para os linfócitos; e várias células efetoras, cuja função é a eliminação de microrganismos e outros antígenos. Algumas características marcantes do sistema imune são a expressão altamente diversificada de receptores de antígenos específicos nas células B e T, a especialização das células que são capazes de realizar muitas funções diferentes e os mecanismos precisos de controles que permitem respostas úteis quando necessárias e a prevenção de eventos potencialmente prejudiciais.

Linfócitos

Os linfócitos estão presentes na circulação e em vários órgãos linfoides. Embora todos os linfócitos pareçam morfologicamente idênticos, na verdade atualmente sabe-se da existência de diversas populações funcional e fenotipicamente distintas (Fig. 5.4). Os linfócitos desenvolvem-se a partir de precursores que dão origem aos órgãos linfoides (primários); os *linfócitos T* maturam no timo, enquanto os *linfócitos B* maturam na medula óssea. Cada linfócito T ou B e sua progênie, que constitui um *clone*, expressa receptores para um único antígeno, e a população total de linfócitos (cerca de 10^{12} nos seres humanos) é capaz de reconhecer dezenas ou centenas de milhões de antígenos. Essa enorme diversidade de receptores de antígenos é codificada por sequências de regiões variáveis de DNA que são criadas durante a maturação dos linfócitos por meio de agrupamentos e diversificação de diferentes segmentos gênicos para formar genes funcionais de receptores de antígenos, um processo que ocorre somente nas células B e T. Consequentemente a presença de genes rearranjados de receptores de antígenos é um marcador

******ebook converter DEMO Watermarks*******

confiável dessas células. Como mencionado anteriormente, os receptores de antígenos que são expressos nas células B são chamados *anticorpos*, enquanto os seus homólogos nas células T são denominados *receptores de células T*.

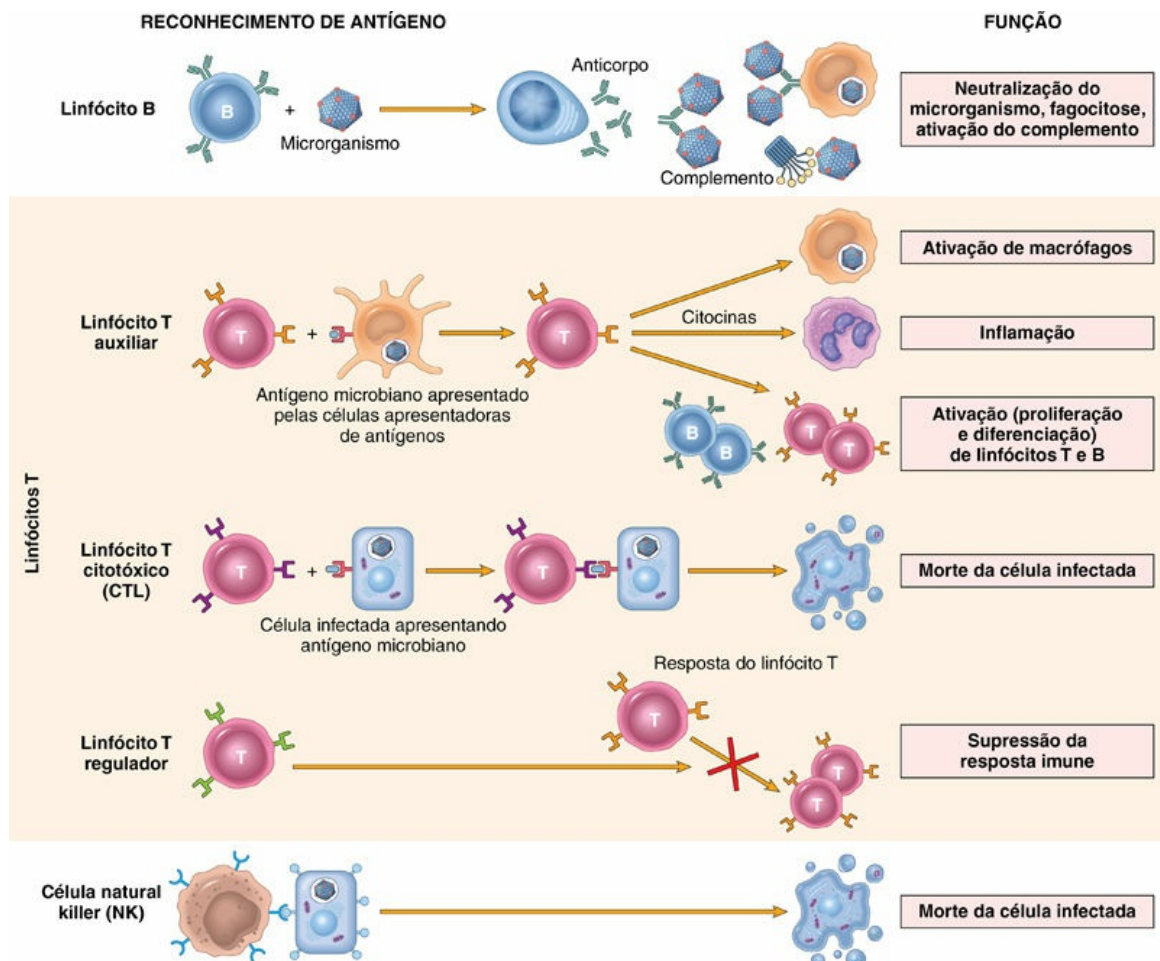



FIGURA 5.4 Principais classes de linfócitos e suas funções. Os linfócitos B e os linfócitos T são células da imunidade adaptativa, e as células *natural killer (*NK) são células da imunidade inata. Várias classes de linfócitos foram identificadas, incluindo células NK-T e as chamadas "células linfoides inatas" (*ILCs*); as funções dessas células ainda não foram estabelecidas.

Os linfócitos T e B maduros recirculam através dos órgãos linfoides periféricos (secundários) — os linfonodos, o baço e os tecidos da mucosa — e residem nesses órgãos e na maioria dos tecidos. Os antígenos estranhos estão concentrados nesses órgãos, onde se ligam e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ativam os clones de linfócitos que expressam receptores para esses antígenos, um processo conhecido como *seleção* clonal. Todos os linfócitos maduros passam por fases distintas durante a vida — os *linfócitos naïves* (virgens) expressam receptores de antígenos, mas não respondem aos antígenos e não exercem nenhuma função; os *linfócitos efetores* são induzidos pela ativação dos linfócitos e desempenham as funções que eliminam os microrganismos; e *os linfócitos de memória*, induzidos durante a ativação, sobrevivem em um estado funcionalmente silencioso mesmo após o antígeno ser eliminado e respondem rapidamente após encontros subsequentes com o antígeno.

Linfócitos T

Os linfócitos T derivados do timo se transformam em células efetoras da imunidade celular e "ajudam" as células B a produzir anticorpos contra antígenos proteicos. As células T constituem 60% a 70% dos linfócitos do sangue periférico e compõem a principal população de linfócitos nas bainhas periarteriolares esplênicas e zonas interfoliculares dos linfonodos. As células T não reconhecem antígenos livres ou circulantes; em vez disso, a grande maioria (>95%) das células T reconhece apenas fragmentos peptídicos de proteínas ligados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), discutido em mais detalhes posteriormente. Como os receptores de antígeno das células T evoluíram para reconhecer peptídeos ligados ao MHC nas superfícies celulares, as células T só reconhecem os antígenos apresentados por outras células. O resultado desta interação varia dramaticamente dependendo do tipo de célula T envolvida e a identidade da outra célula que interage, desde a morte de células infectadas por vírus até a ativação de fagócitos ou linfócitos B que ingeriram antígenos proteicos.

Os antígenos peptídicos apresentados por moléculas de MHC são reconhecidos pelo *receptor de células T (TCR)*, um heterodímero que na maioria das células T é composto por cadeias de proteínas α e β unidas por ligações dissulfeto (Fig. 5.5). Cada cadeia apresenta uma região variável que participa da ligação de um determinando antígeno

******ebook converter DEMO Watermarks*******

peptídico e uma região constante que interage com moléculas de sinalização associadas. Os TCRs estão ligados de forma não covalente a um grupo de cinco cadeias polipeptídicas invariáveis, as proteínas γ, δ e ε do complexo molecular CD3 e duas cadeias ζ (Fig. 5.5). As proteínas CD3 e as cadeias ζ não se ligam a antígenos; em vez disso, elas estão acopladas ao TCR e fornecem sinais bioquímicos intracelulares após o reconhecimento do antígeno pelo TCR.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

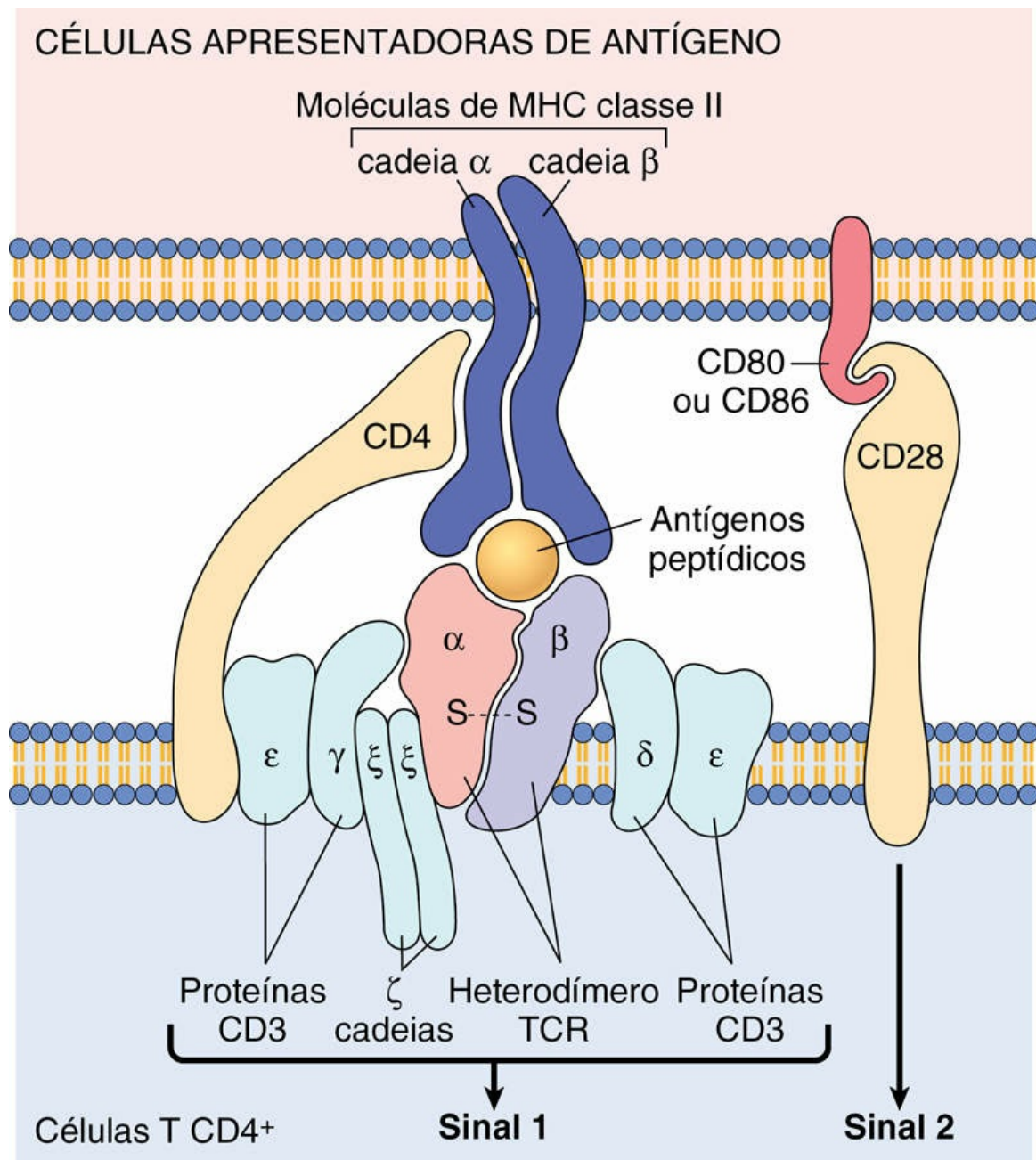



FIGURA 5.5 Complexo do receptor de células T (TCR) e outras moléculas envolvidas na ativação de células T. O heterodímero TCR, composto por uma cadeia α e uma cadeia β, reconhece o antígeno (na forma de complexo MHC- peptídeo expresso nas células apresentadoras de antígeno) e o complexo CD3 ligado e as cadeias ζ iniciam os sinais ativadores. CD4 e CD28 também estão envolvidos na ativação das células T. (Observe que algumas células T expressam CD8 e não CD4; essas moléculas atuam de forma análoga.) Os tamanhos das moléculas não são desenhados em escala. *MHC*, complexo principal de histocompatibilidade.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As células T também expressam várias outras moléculas que exercem diversas funções importantes na resposta imune. CD4 e CD8 são expressos em subconjuntos de células T distintas e atuam como correceptores durante a ativação das células T. Durante o reconhecimento do antígeno, as moléculas CD4 nas células T se ligam a porções não variantes das moléculas de MHC classe II (ver mais adiante) em células apresentadoras de antígenos (APCs) selecionadas; de modo análogo, CD8 liga-se a moléculas de MHC classe I. CD4 é expresso em 50% a 60% das células T, enquanto CD8 é expresso em cerca de 40% das células T. As células T que expressam CD4 e CD8 — chamadas células *CD4*+ e *CD8* + , respectivamente — executam funções diferentes, mas sobrepostas. As células T CD4+ são chamadas *células T "auxiliares"* (*helper*) porque secretam moléculas solúveis (citocinas) que auxiliam as células B a produzir anticorpos, bem como auxiliam os macrófagos a eliminar os microrganismos fagocitados. O papel central das células auxiliares CD4+ na imunidade é destacado pelo comprometimento grave que resulta da destruição dessas células pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (descrita mais adiante). As células T CD8+ também podem secretar citocinas, mas desempenham um papel mais importante, matando diretamente as células infectadas por vírus ou células tumorais e, portanto, são chamadas *linfócitos T citotóxicos* (CTLs). Outras proteínas não variantes importantes nas células T incluem o CD28, que atua como receptor para as moléculas chamadas *coestimulatórias,* induzidas nas APCs pelos microrganismos; e várias moléculas de adesão que reforçam a ligação entre as células T e as APCs, e controlam a migração das células T para diferentes tecidos.

As células T que atuam suprimindo a resposta imune são chamadas *linfócitos T reguladores*. Esse tipo de célula será descrito mais adiante, no contexto associado à tolerância de autoantígenos.

Enquanto a maioria das células T expressa TCRs constituídos por cadeias α e β, uma minoria de células T do sangue periférico e muitas células T associadas a superfícies mucosas (p. ex., pulmão, trato gastrointestinal) expressam TCRs compostos por cadeias γ e δ, que são semelhantes as cadeias α e β, mas não idênticas. Tais *células T* γδ,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que não expressam CD4 ou CD8, reconhecem moléculas não proteicas (p. ex., lipoglicanos bacterianos), mas os seus papéis funcionais não são bem compreendidos. Outra pequena população de células T expressa marcadores de células T e células NK. Estas são chamadas *células NKT*, reconhecem glicolipídeos microbianos e podem agir na defesa contra algumas infecções. Os receptores de antígeno das células T γδ e células NKT reconhecem antígenos independentemente das moléculas MHC e são muito menos diversos do que os receptores das células T CD4+ e CD8+ mais abundantes. Essas populações raras de linfócitos não serão discutidas.

Moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade: o Sistema de Apresentação de Peptídeos da Imunidade Adaptativa

As moléculas do MHC são fundamentais para o reconhecimento de antígenos pelas células T, e as variações genéticas nas moléculas de MHC são associadas a doenças imunológicas; portanto, é importante rever a estrutura e a função dessas moléculas. O MHC foi descoberto com base em estudos de rejeição e aceitação do enxerto (tecido, ou "*histo*", compatibilidade). Atualmente, sabe-se que **a função normal das moléculas do MHC é apresentar os peptídeos para reconhecimento por linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$.** Em cada pessoa, as células T reconhecem apenas os peptídeos exibidos pelas moléculas do MHC da pessoa, que, é claro, são as únicas moléculas de MHC que as células T normalmente encontram. Esse fenômeno é chamado *restrição ao MHC.*

O MHC humano, conhecido como complexo antígeno leucocitário humano (HLA), consiste em um aglomerado de genes no cromossomo 6 (Fig. 5.6). Com base na sua estrutura química, distribuição tecidual e função, os produtos do gene MHC encontram-se em duas categorias principais:

- Moléculas de *MHC classe I* são expressas nas células nucleadas e são codificadas por três *loci* intimamente ligados, designados HLA-A, HLA-B e HLA-C (Fig. 5.6). Cada uma dessas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

moléculas é composta por uma cadeia α polimórfica associada de forma não covalente a um polipeptídio invariável β2-microglobulina (codificada por um gene separado no cromossomo 15). A porção extracelular da cadeia α contém uma fenda onde os resíduos polimórficos estão localizados e onde os peptídeos estranhos se ligam à molécula de MHC para apresentação às células T, e uma região conservada que se liga ao CD8, assegurando que apenas células CD8+ possam responder a peptídeos apresentados pelas moléculas da classe I. Em geral, as moléculas de MHC classe I ligam-se e apresentam peptídeos derivados de antígenos proteicos presentes no citoplasma das células (p. ex., antígenos virais e tumorais).

- Moléculas de *MHC classe II* são codificadas por genes da região HLA-D, que contém pelo menos três sub-regiões: DP, DQ e DR. As moléculas de MHC classe II são heterodímeros de subunidades α e β ligadas não covalentemente (Fig. 5.6). Diferentemente das moléculas do MHC classe I, que são expressas em todas as células nucleadas, a expressão das moléculas do MHC classe II é restrita a alguns tipos de células, principalmente APCs (notavelmente, DCs), macrófagos e células B. A porção extracelular das moléculas de MHC classe II contém uma fenda para a ligação dos peptídeos antigênicos e uma região que se liga ao CD4. Em geral, as moléculas MHC classe II se ligam a peptídeos derivados de proteínas extracelulares sintetizadas no lado de fora das células, como por exemplo, derivadas de microrganismos que são ingeridos e então destruídos no interior da célula. Essa propriedade permite que as células T CD4+ reconheçam a presença de agentes patogênicos extracelulares.
- Várias outras proteínas são codificadas nos *loci* MHC, incluindo componentes do complemento (C2, C3 e Fator B), a citocina fator de necrose tumoral (TNF) e a linfotoxina.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

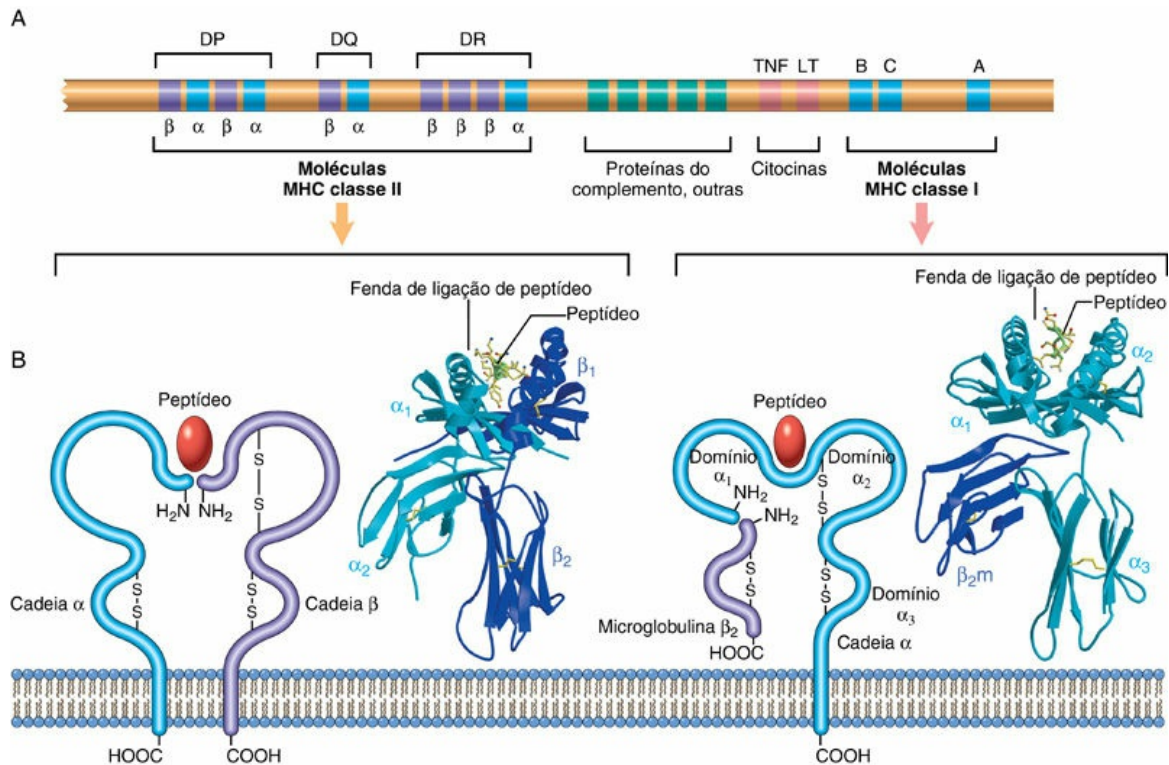



FIGURA 5.6 Complexo antígeno leucocitário humano (HLA) e a estrutura molecular do HLA. (A) Localização dos genes do complexo do HLA. As localizações, tamanhos e distâncias relativos entre os genes não estão em escala. Genes que codificam várias proteínas envolvidas no processamento do antígeno (o transportador TAP, componentes do proteassomo e HLA-DM) estão localizados na região da classe II (não apresentada). (B) Diagramas esquemáticos e estruturas cristalinas das moléculas de HLA classe I e classe II. (As estruturas cristalinas são cortesia do Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, Califórnia.)

Os genes HLA são altamente polimórficos; isto é, há formas alternativas (alelos) de cada gene em cada *locus* (um número estimado em mais de 10.000 para todos os genes HLA e mais de 3.500 para alelos HLA-B). Cada indivíduo expressa apenas um conjunto de genes HLA. Acredita-se que o polimorfismo dos genes MHC evoluiu para permitir a apresentação e resposta a qualquer peptídeo microbiano concebível encontrado no ambiente. Como resultado do polimorfismo nos principais *loci* de HLA na população, existe um número virtualmente infinito de combinações de moléculas. Os genes HLA estão intimamente ligados ao cromossomo 6, de modo que são passados dos pais para a prole *em bloco* e se comportam como um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

único *locus* em relação aos padrões de herança. Cada conjunto de genes HLA maternos e paternos é denominado um *haplótipo HLA*. Em função desse modo de herança, a probabilidade dos irmãos compartilharem os mesmos dois haplótipos HLA é de 25%. Em contrapartida, na maioria das populações, a probabilidade de um doador não relacionado compartilhar os mesmos dois haplótipos HLA é muito baixa. As implicações do polimorfismo de HLA para o transplante são óbvias porque cada pessoa apresenta alelos HLA que diferem em certa medida daqueles de qualquer outro indivíduo não relacionado, enxertos de doadores não relacionados provocarão respostas imunes no receptor e serão rejeitados. Apenas gêmeos idênticos podem aceitar enxertos um do outro, sem medo de rejeição. Mesmo os enxertos de um doador para um irmão com o mesmo haplótipo HLA podem ser rejeitados devido às diferenças nos chamados "*loci* de histocompatibilidade menor", outros conjuntos de genes polimórficos que poderão ser casualmente diferentes. (A única exceção a esta regra, é claro, são gêmeos idênticos.) As moléculas de HLA foram descobertas no decorrer das tentativas iniciais de transplante de tecidos, já que as moléculas HLA do enxerto provocam respostas imunes que eventualmente levam a sua destruição (discutido mais adiante). Essa habilidade das moléculas do MHC para desencadear respostas imunes é a razão pela qual estas moléculas são muitas vezes denominadas *antígenos*.

A herança de determinados alelos do MHC influencia tanto as respostas imunes protetoras quanto as nocivas. A capacidade de um determinado alelo do MHC em ligar os antígenos peptídicos gerados a partir de um patógeno particular determinará se as células T de uma pessoa específica podem reconhecer e montar uma resposta protetora a esse patógeno. Por outro lado, se o antígeno for o pólen da ambrósia (*Ambrosia artemisiifolia*), e a resposta for uma reação alérgica, a herança de alguns genes do HLA pode tornar os indivíduos suscetíveis à febre do feno, o nome coloquial para alergia à ambrósia.

Por fim, muitas doenças autoimunes estão associadas a determinados alelos do HLA. Voltaremos a discutir a associação do HLA às doenças quando estudarmos a autoimunidade.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Linfócitos B

Os linfócitos B (derivados da medula óssea) são as células que produzem anticorpos, os mediadores da imunidade humoral. As células B compõem 10% a 20% da população de linfócitos da circulação periférica. Elas também estão presentes na medula óssea e nos folículos dos órgãos linfoides periféricos (secundários).

As células B reconhecem o antígeno por meio de anticorpos da classe de imunoglobulina M (IgM) ligados à membrana e expressos na superfície em conjunto com moléculas de sinalização que formam o complexo do receptor de células B (BCR) (Fig. 5.7). Enquanto as células T reconhecem apenas peptídeos associados ao MHC, as células B podem reconhecer e responder a muito mais estruturas químicas, incluindo as proteínas solúveis ou proteínas associadas a células, lipídeos, polissacarídeos, ácidos nucleicos e pequenos produtos químicos sem a necessidade do MHC. Assim como os TCRs, cada anticorpo apresenta uma sequência de aminoácidos única. A diversidade de sequências é uma consequência do rearranjo e montagem de inúmeros segmentos gênicos de imunoglobulinas (Ig), um processo que cria genes funcionais de Ig. As células B expressam várias moléculas não variantes que são responsáveis pela transdução do sinal e ativação das células B (Fig. 5.7). Algumas são moléculas de sinalização ligadas ao BCR; outro exemplo é o CD21 (também conhecido como *receptor de complemento do tipo 2*, ou CR2), que reconhece o produto da degradação do complemento que frequentemente é depositado sobre os microrganismos e promove as respostas das células B contra antígenos microbianos. Curiosamente, o ubíquo vírus Epstein-Barr inteligentemente evoluiu para usar CD21 como um receptor para se ligar as células B e infectá-las.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

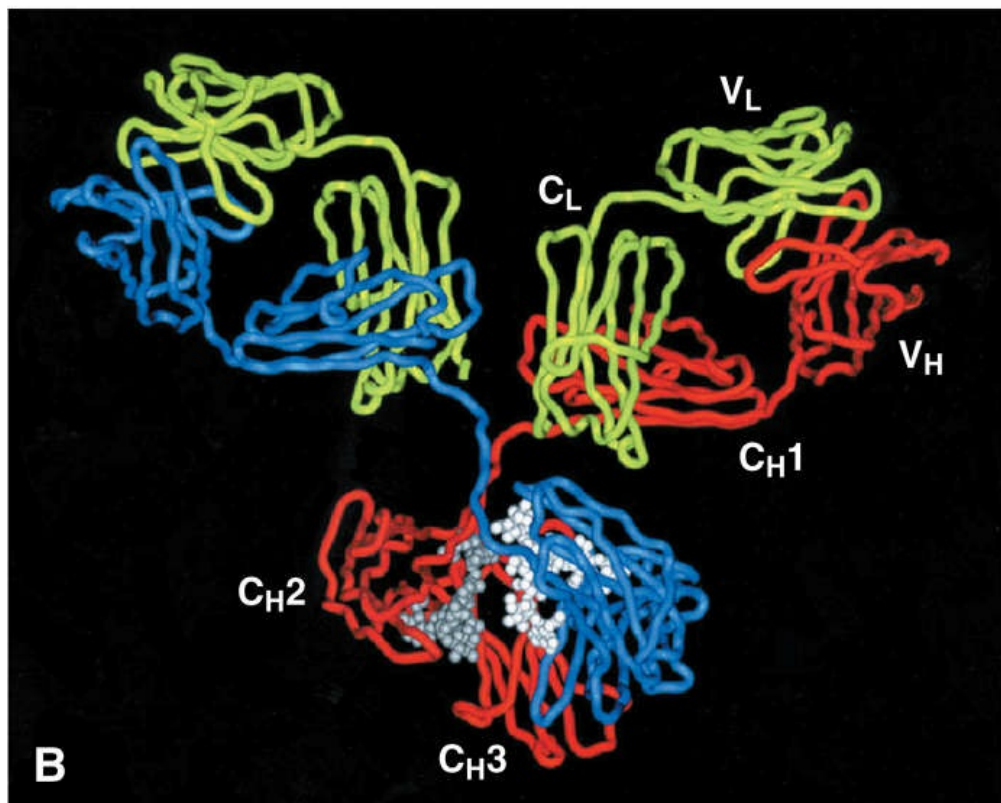
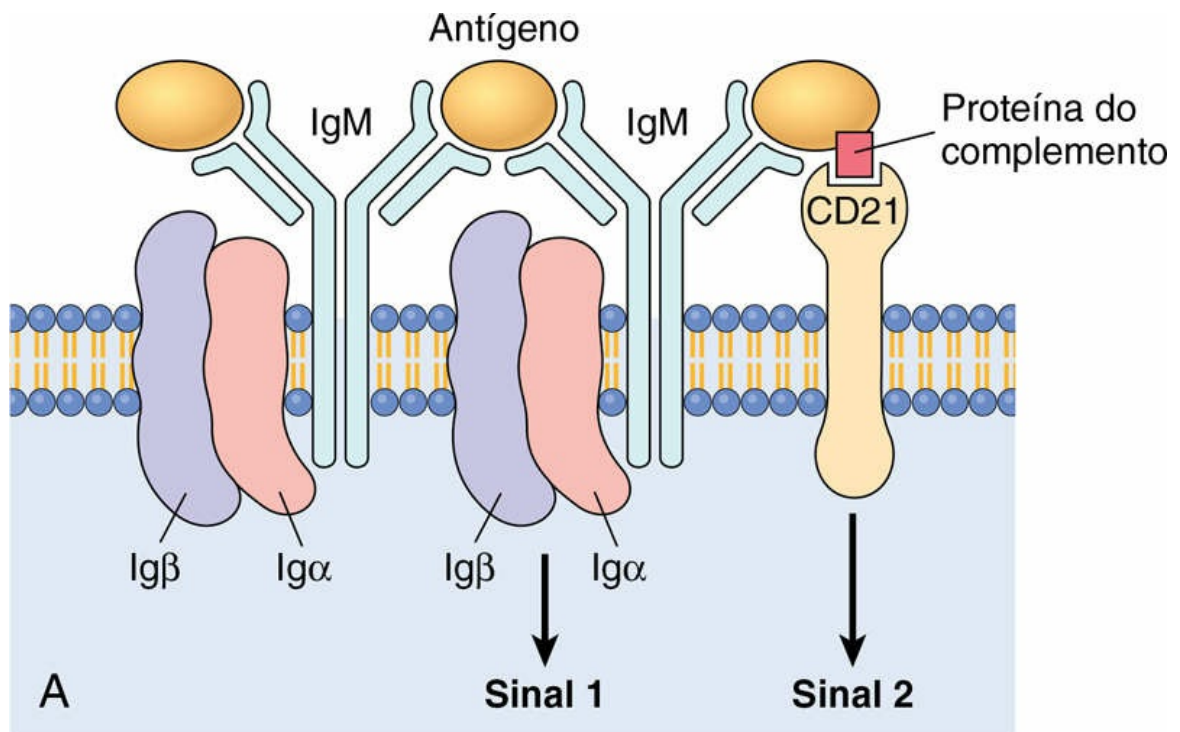



FIGURA 5.7 Estrutura dos anticorpos e receptor de antígeno de células B. (A) O complexo do receptor do antígeno das células B é composto por imunoglobulina M de membrana (IgM; ou IgD, *não mostrado*), que reconhece antígenos, e as proteínas de sinalização

******ebook converter DEMO Watermarks*******

associadas Igα e Igβ. CD21 é um receptor para um componente do complemento, que também promove a ativação das células B. (B) Estrutura cristaloide de uma molécula de IgG secretada, que mostra o arranjo das regiões variável (V) e constante (C) das cadeias pesadas (H) e leve (L). (Cortesia do Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine, Califórnia.)

Após a estimulação, as células B diferenciam-se em *plasmócitos*, que secretam grande quantidade de anticorpos. Existem cinco classes, ou isotipos, de imunoglobulinas: IgG, IgM, IgA constituem mais de 95% dos anticorpos circulantes. IgA é o isotipo principal nas secreções mucosas; IgE está presente na circulação em concentrações muito baixas e também é encontrada aderida às superfícies dos mastócitos teciduais; e IgD é expressa nas superfícies de células B, mas é secretada em níveis muito baixos. Esses isotipos apresentam diferentes habilidades para ativar o complemento e recrutar células inflamatórias, e desempenham funções diferentes na defesa do hospedeiro bem como nas doenças.

Células Natural Killer e Células Linfoides da Resposta Inata

As células *natural killer* (NK) são linfócitos que se originam do mesmo progenitor linfoide que dá origem aos linfócitos T e B. **No entanto, as células NK são células da imunidade inata, não necessitam de ativação prévia para exercer sua função e não expressam receptores altamente variáveis de distribuiçãoclonal para antígenos.** Em vez disso, as células NK apresentam dois tipos de receptores — inibidores e ativadores. Os *receptores inibidores* reconhecem moléculas MHC classe I próprias, que são expressas em todas as células saudáveis, enquanto os *receptores ativadores* reconhecem moléculas que são expressas ou suprarreguladas nas células sob estresse ou células infectadas. Normalmente, os efeitos dos receptores inibidores predominam sobre os dos receptores de ativação, prevenindo assim a ativação das células NK. As infecções (especialmente infecções virais) e o estresse estão associados à expressão reduzida de moléculas de MHC classe I e ao aumento da expressão de proteínas que se ligam aos receptores de ativação. O resultado é que as células NK são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ativadas e as células sob estresse ou infectadas são mortas e eliminadas. As células NK também secretam citocinas como o interferon γ (IFN-γ), que ativa os macrófagos para destruir microrganismos ingeridos e, portanto, as células NK fornecem a proteção inicial contra infecções microbianas intracelulares.

As *células linfoides inatas (ILCs)* são populações de linfócitos que carecem de TCRs, mas produzem citocinas semelhantes às que são feitas pelas células T. São classificados em três grupos, que produzem citocinas IFN- γ, IL-5 ou IL-17, que são características dos subconjuntos de células T, T_H1, T_H2 e T_H17, respectivamente (descrito mais adiante). As células NK estão relacionadas com os ILCs do grupo 1 com base na produção de IFN-γ, uma citocina também produzida pelas células T_H1. Como as ILCs residem principalmente nos tecidos, acredita-se que elas proporcionem uma defesa inicial contra infecções teciduais, antes que as células T sejam ativadas e possam migrar para os tecidos. As ILCs também podem participar dos momentos iniciais das doenças inflamatórias.

Células Apresentadoras de Antígenos

O sistema imune contém vários tipos de células que são especializadas em capturar antígenos microbianos e apresentá-los aos linfócitos. A primeira dessas APCs são células dendríticas, as células mais importantes na apresentação de antígenos proteicos para as células T *naïve* (virgens). Vários outros tipos celulares apresentam antígenos aos linfócitos nos vários estágios da resposta imune.

Células Dendríticas

Células dendríticas (DCs) são as células apresentadoras de antígenos mais importantes para o desencadeamento da resposta das células T contra antígenos proteicos. Essas células apresentam numerosos processos citoplasmáticos finos que se assemelham a dendritos, o que deu origem ao nome. Várias características das DCs são responsáveis pelo seu papel-chave na captura e apresentação do antígeno.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Estas células estão localizadas no lugar certo para capturar antígenos — sob o epitélio, lugar comum de entrada de microrganismos e antígenos estranhos, e no interstício de todos os tecidos, onde os antígenos podem ser produzidos. As DCs no interior da epiderme são chamadas *células de Langerhans*.
- As DCs expressam muitos receptores para capturar e responder aos microrganismos (e outros antígenos), incluindo TLRs e receptores de lectinas do tipo C.
- Em resposta aos microrganismos, as DCs são recrutadas para as zonas de células T dos órgãos linfoides, onde estão posicionadas idealmente para apresentar antígenos às células T.
- As DCs expressam níveis elevados de MHC e outras moléculas necessárias para a apresentação de antígenos e ativação das células T.

Um subconjunto de DCs é chamado *DCs plasmocitoides* devido à sua semelhança com os plasmócitos. Essas células estão presentes no sangue e nos órgãos linfoides, e são as fontes principais da citocina antiviral interferon do tipo I, produzida em resposta a muitos vírus.

O segundo tipo de células com morfologia dendrítica está presente nos centros germinativos dos folículos linfoides no baço e linfonodos e é chamada *célula dendrítica folicular* (FDC). As FDCs comportam receptores Fc para IgG e receptores para C3b e podem aprisionar o antígeno ligado aos anticorpos ou proteínas do complemento. Essas células apresentam os antígenos aos linfócitos B nos folículos linfoides e promovem as respostas por anticorpos, mas não estão envolvidas na captura de antígenos para apresentá-los às células T.

Outras Células Apresentadoras de Antígenos

Os macrófagos (Cap. 3) ingerem microrganismos e outros antígenos particulados e apresentam os peptídeos para reconhecimento pelos linfócitos T. Essas células T, por sua vez, ativam os macrófagos para matar os microrganismos, a reação central da imunidade mediada por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células. As células B apresentam peptídeos às células T auxiliares e recebem sinais que estimulam as respostas por anticorpos aos antígenos proteicos, etapa essencial na resposta imune humoral.

Tecidos Linfoides

Os tecidos do sistema imune são divididos em órgãos *primários* (também chamados *centrais ou geradores*), cujos linfócitos T e B amadurecem e se tornam competentes para responder aos antígenos, e *órgãos linfoides secundários* (ou *periféricos*), nos quais a resposta imune adaptativa contra os microrganismos se inicia. Os principais órgãos primários são o timo, onde se desenvolvem os linfócitos T, e a medula óssea, local de produção de todas as células sanguíneas e onde os linfócitos B amadurecem. Os principais órgãos secundários serão descritos de maneira sucinta nas próximas seções.

Órgãos Linfoides Secundários

Os órgãos linfoides secundários são organizados de maneira a possibilitar a concentração de antígenos, e otimizar as interações entre APCs e linfócitos e o desenvolvimento das respostas imunes adaptativas. A maioria dos linfócitos do corpo está localizada nesses órgãos (Tabela 5.1).

- Os *linfonodos* são coleções altamente organizadas de células linfoides e células imunes inatas, encapsuladas, que estão localizadas ao longo dos canais linfáticos por todo o corpo (Fig. 5.8A). À medida que a linfa passa através dos linfonodos, as APC residentes são capazes de identificar antígenos, derivados de fluidos intersticiais dos tecidos, que são transportados para o linfonodo. Além disso, as DCs transportam antígenos das superfícies epiteliais e tecidos próximos migrando através dos vasos linfáticos para os linfonodos. Assim, os antígenos (p. ex., microrganismos que entram através dos epitélios ou colonizam tecidos) tornam-se concentrados na drenagem dos linfonodos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- O *baço* exerce um papel importante na resposta imune direcionada aos antígenos no sangue. O sangue que entra no baço flui através de uma rede de sinusoides, o que permite a captura de antígenos conduzidos pelo sangue pelas DCs residentes e macrófagos.
- Os *sistemas linfoides cutâneos e mucosos* estão localizados sob o epitélio da pele e os tratos gastrointestinal e respiratório, respectivamente. Eles respondem aos antígenos que entram por brechas no epitélio. As tonsilas faríngeas e as placas de Peyer do intestino são dois tecidos linfoides da mucosa, anatomicamente definidos. O grande número de linfócitos nos órgãos da mucosa (atrás apenas dos linfonodos) reflete a enorme área superficial desses órgãos.

Tabela 5.1

Distribuição dos Linfócitos nos Tecidos*

Tecido	Número de Linfócitos × 10^9
Linfonodos	190
Baço	70
Medula óssea	50
Sangue	10
Pele	20
Intestinos	50
Fígado	10
Pulmões	30

* Número aproximado de linfócitos em diferentes tecidos em um adulto saudável.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

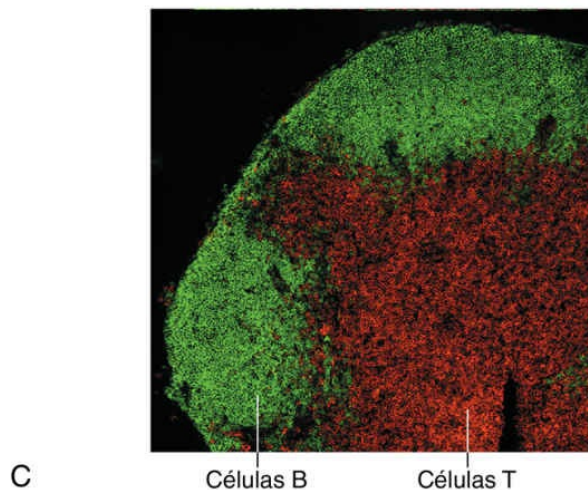
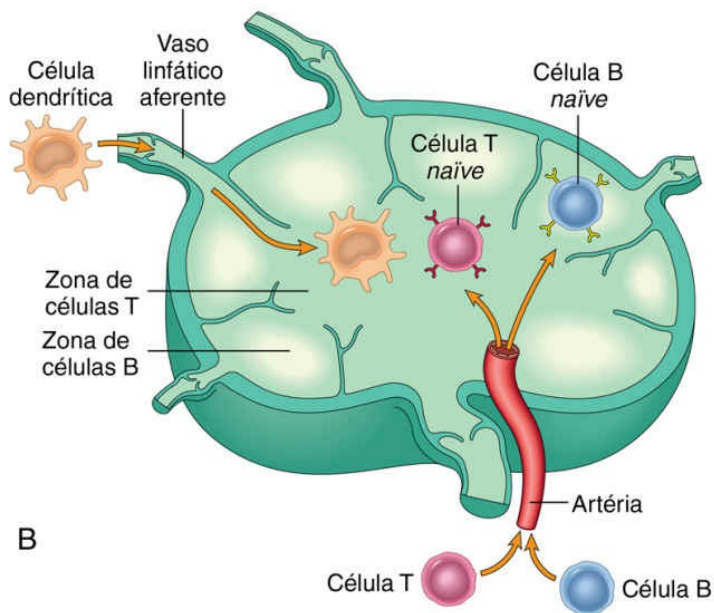
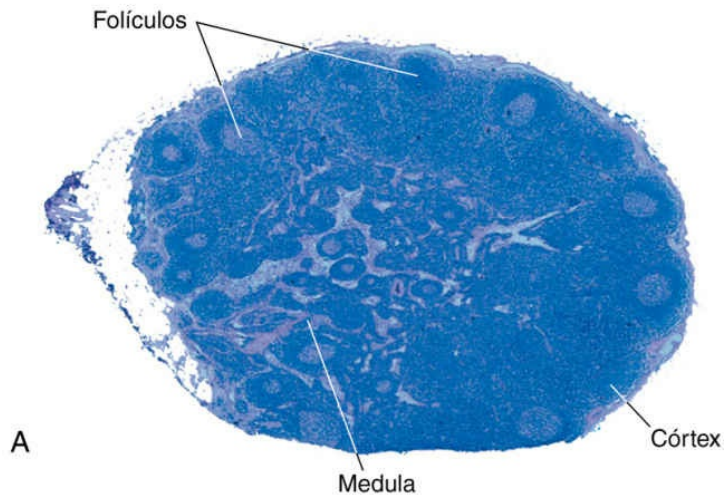



FIGURA 5.8 Morfologia de um linfonodo. (A) Histologia de um linfonodo, apresentando o córtex contendo folículos e a medula no interior. (B) Segregação das células B e das células T em diferentes regiões do linfonodo, ilustrada esquematicamente. (C) Localização das células B (*coradas em verde*, utilizando a técnica de imunofluorescência) e das células T (*coradas em vermelho*) em um linfonodo. (Cortesia do Drs. Kathryn Pape and Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota.)

Dentro dos órgãos linfoides periféricos, os linfócitos T e os linfócitos B ficam separados em diferentes regiões (Fig. 5.8B, C). Nos linfonodos, as células B estão concentradas em estruturas discretas, chamadas *folículos*, localizados em torno da periferia ou córtex de cada linfonodo. Quando as células B, em um folículo, respondem a um antígeno, o folículo desenvolve uma região central de coloração pálida chamada *centro germinativo*. Os linfócitos T ficam concentrados no córtex parafolicular. Os folículos contêm as FDCs que estão envolvidas na ativação das células B, e o paracórtex contém as DCs que apresentam antígenos aos linfócitos T. No baço, os linfócitos T estão concentrados nas bainhas linfoides periarteriolares que circundam as pequenas arteríolas, e as células B residem nos folículos.

Os linfócitos viajam constantemente entre os tecidos e são endereçados para determinados locais. Os linfócitos *naïve* circulam através dos órgãos linfoides secundários onde os antígenos são concentrados e as respostas imunes são iniciadas, e os linfócitos efetores migram para os locais de infecção. O processo de *recirculação de linfócitos* é mais importante para as células T, porque as células T *naïve* devem "patrulhar" os órgãos linfoides secundários, amplamente distribuídos, para encontrar antígenos; e as células T efetoras são endereçadas para os locais de infecção a fim de eliminar os microrganismos. Em contraste, os plasmócitos não precisam migrar para locais de infecção porque secretam anticorpos que são transportados através do sangue e linfa para tecidos distantes.

Citocinas: Moléculas Mensageiras do Sistema Imune

As citocinas são proteínas secretadas que medeiam as reações inflamatórias e do sistema imune. Molecularmente definidas, as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

citocinas são chamadas *interleucinas*, um nome que implica um papel na comunicação entre leucócitos. A maioria das citocinas apresenta um amplo espectro de efeitos e algumas são produzidas por vários tipos de células diferentes. A maioria dessas citocinas atua sobre as células que as produzem ou sobre células vizinhas, mas algumas (como IL-1) exercem efeitos sistêmicos.

Citocinas diferentes contribuem para tipos específicos de respostas imunes.

- Nas respostas imunes inatas, as citocinas são produzidas rapidamente após os microrganismos e outros estímulos serem encontrados e agem induzindo a inflamação e inibindo a replicação viral. Estas citocinas incluem TNF, IL-1, IL-12, IFNs do tipo I, IFN-γ e quimiocinas (Cap. 3). As principais fontes são macrófagos, DCs, ILCs e células NK, mas as células endoteliais e epiteliais também podem produzi-las.
- Nas respostas imunes adaptativas, as citocinas são produzidas principalmente por linfócitos T CD4+ ativados por antígenos e outros sinais, e atuam promovendo a proliferação e diferenciação de linfócitos e na ativação de células efetoras. Os principais componentes desse grupo são IL-2, IL-4, IL-5, IL-17 e IFN-γ; suas funções nas respostas imunes são descritas mais adiante. Algumas citocinas servem principalmente para limitar e finalizar as respostas imunes. Entre estas, destacam-se TGF-β e IL-10.
- Algumas citocinas estimulam a hematopoese e são chamadas *fatores estimulantes de colônias* porque estimulam a formação de colônias de células sanguíneas a partir de progenitores da medula óssea (Cap. 12). Suas funções são aumentar o número de leucócitos durante respostas imunes e inflamatórias e substituir os leucócitos que são consumidos durante essas respostas. São produzidos por células estromais da medula, linfócitos T, macrófagos e outras células. Exemplos incluem GM-CSF e IL-7.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O conhecimento adquirido sobre as citocinas apresenta inúmeras aplicações práticas terapêuticas. A inibição da produção ou da ação das citocinas pode controlar os efeitos nocivos da inflamação e reações imunes prejudiciais aos tecidos. Pacientes com artrite reumatoide, geralmente, mostram respostas intensas aos antagonistas do TNF, um exemplo de terapia racionalmente orientada e com alvo molecular. Atualmente, muitos outros antagonistas de citocinas estão aprovados para o tratamento de vários distúrbios inflamatórios. Por outro lado, a administração de citocinas é utilizada para impulsionar reações que são normalmente dependentes dessas proteínas, como a hematopoese e a defesa contra alguns vírus.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Visão geral da ativação dos linfócitos e resposta imune adaptativa

A resposta imune adaptativa desenvolve-se em etapas que consistem em: reconhecimento do antígeno; ativação, proliferação e diferenciação de linfócitos específicos em células efetoras e de memória; eliminação do antígeno; e declínio da resposta, onde as células de memória apresentam tempo de vida de longa duração. Os principais eventos em cada etapa estão resumidos a seguir; estes princípios geralmente são aplicáveis às respostas de proteção contra microrganismos, bem como respostas patológicas que prejudicam o hospedeiro.

Captura e Apresentação de Antígenos

Microrganismos e outros antígenos estranhos podem entrar no corpo virtualmente por qualquer lugar, e é obviamente impossível que linfócitos de cada especificidade patrulhem cada possível porta de entrada de antígeno. Para superar este problema, as células dendríticas residentes capturam os microrganismos e seus antígenos proteicos nos epitélios e outros tecidos, e em seguida, carregam a carga antigênica por drenagem até os linfonodos, onde células T recirculam constantemente (Fig. 5.9). Aqui, os antígenos, complexados às moléculas do MHC na superfície celular, são processados e apresentados, e os antígenos são reconhecidos pelas células T. De forma semelhante, os antígenos solúveis são capturados e concentrados nos folículos dos linfonodos e baço, onde eles podem ser reconhecidos pelas células B por meio de seus receptores antigênicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

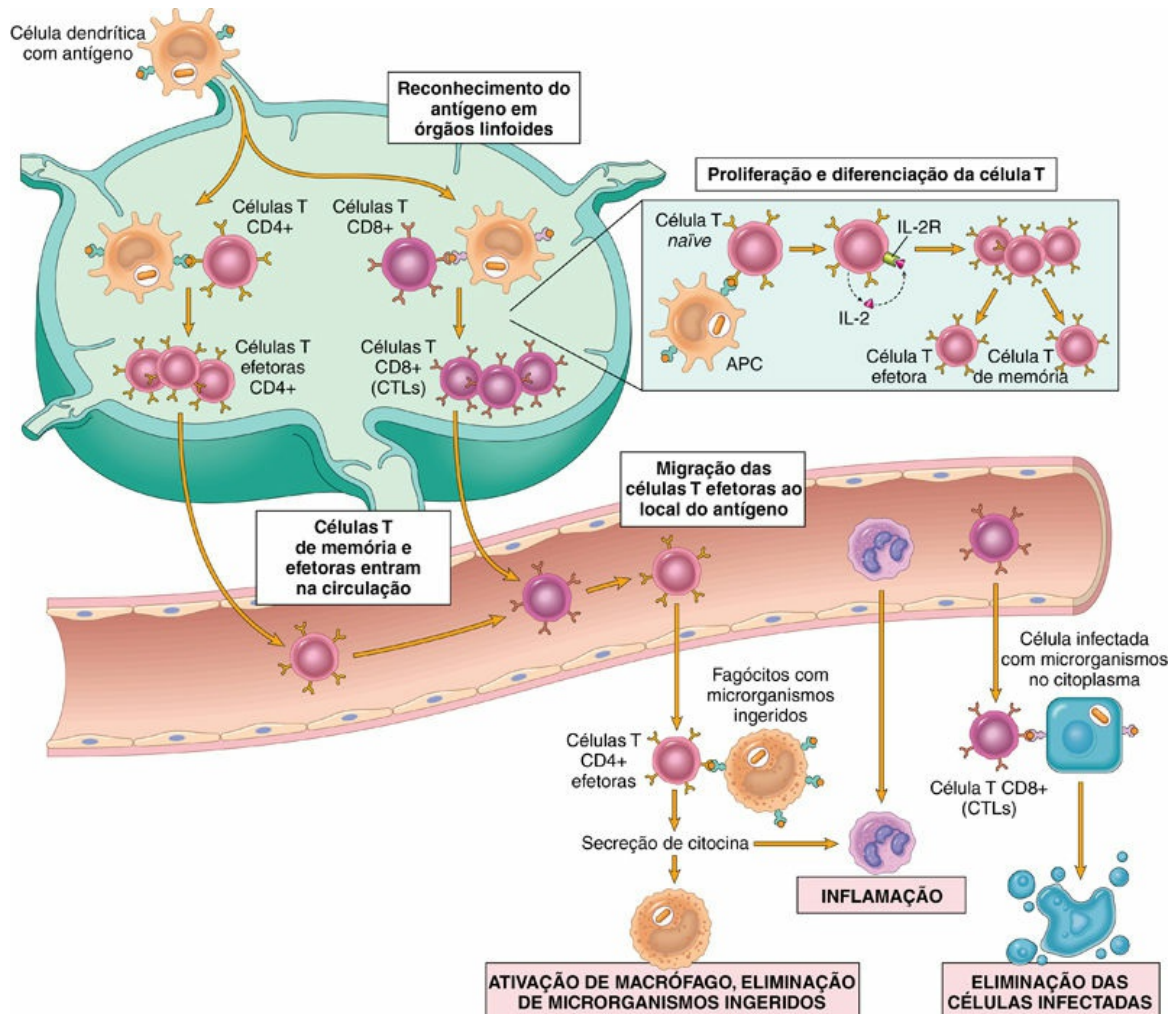



FIGURA 5.9 Imunidade mediada por células. As células dendríticas (DC) capturam antígenos microbianos do epitélio e tecidos e os transportam para os linfonodos. Durante esse processo, as DCs maturam e expressam níveis elevados de moléculas MHC e coestimuladores. As células T *naïves* reconhecem antígenos peptídicos associados ao MHC apresentados pelas DCs. As células T são ativadas a proliferar e a se diferenciar em células efetoras e de memória, que migram para os locais de infecção e exercem várias funções na imunidade mediada por células. As células T CD4+ , efetoras do subconjunto T_H1, reconhecem os antígenos de microrganismos ingeridos pelos fagócitos e ativam os fagócitos para matar os microrganismos; outros subconjuntos de células efetoras recrutam leucócitos e estimulam diferentes tipos de respostas imunes. Os linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTL) eliminam células infectadas que abrigam microrganismos no citoplasma. Algumas células T ativadas permanecem nos órgãos linfoides e auxiliam as células B a produzir anticorpos, e algumas células T diferenciam-se em células de memória de longa duração (*não mostrado*). *APC,* Célula apresentadora de antígeno.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Ao mesmo tempo que os antígenos microbianos são reconhecidos pelos linfócitos T e linfócitos B, as células da imunidade inata, ativadas pelos microrganismos, expressam receptores de reconhecimento de padrão. No caso da imunização por um antígeno proteico, como em uma vacina, administra-se simultaneamente um *adjuvante*, que mimetiza o microrganismo e estimula respostas imunes inatas. Durante a resposta inata, o microrganismo ou o adjuvante ativam as APCs a expressar moléculas chamadas *coestimuladores* e a secretar citocinas que estimulam a proliferação e diferenciação dos linfócitos T. Os principais coestimuladores das células T são as proteínas B7 (CD80 e CD86), que são expressas nas APCs e são reconhecidas pelo receptor CD28 nas células T naïves. Os antígenos ("sinal 1") e as moléculas coestimuladoras produzidas durante as respostas imunes inatas contra os microrganismos ("sinal 2") funcionam cooperativamente para ativar linfócitos antígeno-específicos. A exigência do sinal 2 desencadeado pelo microrganismo garante que a resposta imune adaptativa seja induzida pelos microrganismos e não por substâncias inofensivas. Nas respostas imunes aos tumores e transplantes, o "sinal 2" pode ser fornecido por substâncias liberadas a partir das células necróticas (os "padrões moleculares associados a danos" mencionados anteriormente).

As reações e funções dos linfócitos T e linfócitos B diferem em aspectos importantes e serão descritas separadamente.

Imunidade Mediada por Células: Ativação de Linfócitos T e Eliminação de Microrganismos Intracelulares

Os linfócitos T naïves são ativados pelo antígeno e coestimuladores nos órgãos linfoides secundários, e proliferam e diferenciam-se em células efetoras que migram para qualquer local em que o antígeno (microrganismo) esteja presente (Fig. 5.9). Uma das primeiras respostas das células T auxiliares CD4+ é a secreção da citocina IL-2 e a expressão de receptores de alta afinidade para a IL-2. A IL-2 é um fator de crescimento que atua nessa classe de linfócitos T estimulando

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sua proliferação, o que leva a um aumento no número de linfócitos antígeno-específicos. **As funções das células T auxiliares são mediadas pelas ações combinadas do ligante CD40 (CD40L) e citocinas.** CD40 é um membro da família de receptores de TNF, e CD40L é uma proteína de membrana homóloga ao TNF. Quando as células T auxiliares CD4+ reconhecem antígenos apresentados por macrófagos ou linfócitos B, as células T expressam CD40L, que se liga a CD40 nos macrófagos ou células B e ativa essas células.

Algumas das células T CD4+ ativadas diferenciam-se em células efetoras que secretam diferentes conjuntos de citocinas e desempenham diferentes funções (Fig. 5.10). As células do subconjunto T_H1 secretam a citocina IFN-γ, que é um potente ativador de macrófagos. A combinação da ativação mediada por CD40 e IFN-γ resulta na ativação "clássica" dos macrófagos (Cap. 3), levando à indução de substâncias microbicidas dos macrófagos e à destruição de microrganismos ingeridos. As células T_H2 produzem IL-4, que estimula as células B a se diferenciar em plasmócitos secretores de IgE; IL-5, que ativa os eosinófilos; e IL-13, que ativa as células epiteliais da mucosa para secreção de muco e, ainda, induz a via "alternativa" de ativação dos macrófagos, associada ao reparo tecidual e à fibrose (Cap. 3). Os eosinófilos se ligam e eliminam os agentes patogênicos revestidos por IgE, como os parasitas helmínticos. Células T_H17, assim chamadas porque a citocina típica dessas células é a IL-17, recrutam neutrófilos e monócitos, que destroem algumas bactérias e fungos extracelulares e estão envolvidos em certas doenças inflamatórias.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

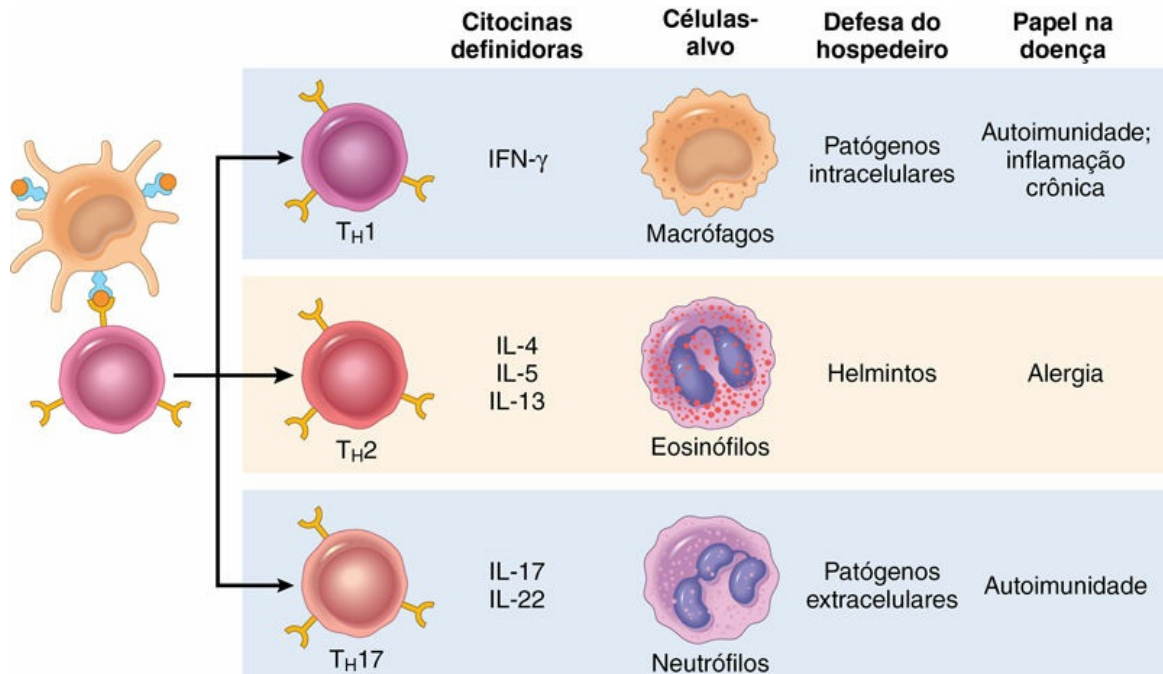



FIGURA 5.10 Subconjuntos de células T auxiliares (T_H). Em resposta aos estímulos (principalmente citocinas) presentes no momento do reconhecimento do antígeno, as células T CD4+ *naïves* podem se diferenciar em populações de células efetoras que produzem conjuntos distintos de citocinas que atuam em diferentes células (indicadas como células-alvo) e medeiam funções diferentes. Os papéis desses subconjuntos na defesa do hospedeiro e doenças imunológicas estão resumidos. Essas populações podem ser capazes de se converter de uma população para outra. Algumas células T ativadas produzem múltiplas citocinas e não se enquadram em um subconjunto distinto.

Os linfócitos T CD8+ ativados diferenciam-se em CTLs que matam células que abrigam microrganismos citoplasmáticos, eliminando os reservatórios de infecção, de outra forma ocultos. O principal mecanismo de eliminação por CTLs depende do sistema perforina-granzima. Perforina e granzimas são armazenadas nos grânulos dos CTLs e são rapidamente liberadas quando os CTLs se ligam aos seus alvos (células com peptídeos ligados ao MHC de classe I). A perforina liga-se à membrana plasmática das células-alvo e promove a entrada de granzimas, proteases que clivam de forma específica, e então ativam caspases celulares (Cap. 2), que induzem a apoptose das células-alvo.

As respostas das células T são reguladas pelo equilíbrio entre os receptores coestimuladores e os receptores inibitórios. O principal

******ebook converter DEMO Watermarks*******

receptor coestimulador é o CD28, mencionado anteriormente como a molécula que reconhece os ligantes B7 nas APCs e fornece o segundo sinal que funciona em conjunto com o reconhecimento dos antígenos. Outras proteínas da família CD28 incluem dois receptores "coinibitórios", CTLA-4 e PD-1, que bloqueiam os sinais do TCR e do CD28 e assim terminam as respostas das células T. O bloqueio desses coinibidores provou ser uma abordagem poderosa para melhorar a resposta imune antitumoral (Cap. 6).

Imunidade Humoral: Ativação de Linfócitos B e Eliminação de Microrganismos Extracelulares

Após a ativação, os linfócitos B proliferam e então se diferenciam em plasmócitos que secretam diferentes classes de anticorpos com funções distintas (Fig. 5.11). Existem duas vias principais de ativação das células B.

- *Células T independentes*. Muitos antígenos polissacarídicos e lipídicos possuem múltiplos determinantes antigênicos idênticos (epítopos) que são capazes de se ligar simultaneamente e de forma cruzada a diversos receptores de antígenos, em cada célula B, e de iniciar o processo de ativação da célula B.
- *Células T dependentes*. Antígenos proteicos globulares típicos não são capazes de se ligar a múltiplos receptores de antígenos, e a resposta completa das células B a proteínas antigênicas requer ajuda das células T CD4+. As células B podem também atuar como APCs — elas ingerem antígenos proteicos, degradam-nos e apresentam seus peptídeos ligados a moléculas de MHC classe II para reconhecimento pelos linfócitos T auxiliares. Os linfócitos T auxiliares expressam CD40L e secretam citocinas, que agem em conjunto para ativar as células B.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

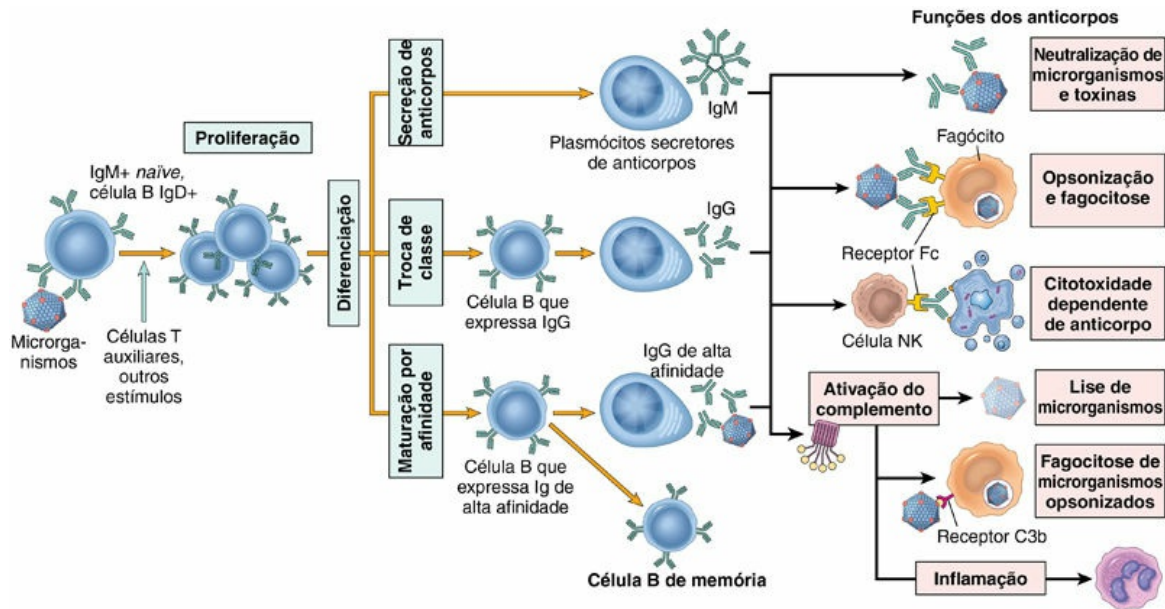



FIGURA 5.11 Imunidade humoral. Os linfócitos B *naïves* reconhecem os antígenos e, sob a influência das células Th e outros estímulos (não mostrados), as células B são ativadas a proliferar e se diferenciar em plasmócitos secretoras de anticorpos. Algumas células B ativadas apresentam troca de classe de cadeia pesada e maturação por afinidade, enquanto algumas se tornam células de memória de longa duração. Anticorpos de diferentes classes de cadeia pesada (isotipos) realizam diferentes funções efetoras, *mostradas à direita*. Observe que os anticorpos mostrados são IgG; estes e IgM ativam o complemento. As funções especializadas da IgA (imunidade da mucosa) e da IgE (ativação de mastócitos e eosinófilos) *não são mostradas*.

Alguns dos clones expandidos da progênie das células B se diferenciam em plasmócitos secretores de anticorpos. Cada plasmócito secreta anticorpos que possuem a mesma especificidade dos anticorpos da superfície das células (receptores de células B) que primeiro reconheceram o antígeno. Os polissacarídeos e os lipídeos estimulam, principalmente, a secreção do anticorpo IgM. Os antígenos proteicos, em virtude das ações das células T auxiliares mediadas pelo CD40L e citocinas, induzem a produção de anticorpos de diferentes classes (IgG, IgA, IgE). **Essa produção de anticorpos funcionalmente diferentes, todos com a mesma especificidade, é chamada *troca de classe da cadeia pesada (isotipo)*, o que aumenta a variedade de funções dos anticorpos.** Algumas das funções específicas dos isotipos dos anticorpos incluem opsonização e transferência transplacentária de IgG, secreção de IgA no lúmem da mucosa e ligação de IgE aos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mastócitos. As células T auxiliares também estimulam a produção de anticorpos com maior afinidade pelo antígeno. Este processo, denominado *maturação por afinidade*, melhora a qualidade da resposta imune humoral. Algumas células B ativadas migram para folículos e formam centros germinativos, que são os principais locais de troca de isotipo e maturação por afinidade. As células T auxiliares que estimulam estes processos nos linfócitos B também migram e residem nos centros germinativos e são chamadas *células T auxiliares foliculares (Tfh)*.

A resposta imune humoral combate os microrganismos de várias formas (Fig. 5.11).

- Anticorpos se ligam aos microrganismos e os impedem de infectar as células, neutralizando-os.
- Anticorpos IgG cobrem (opsonizam) os microrganismos e os encaminham para a fagocitose, pois os fagócitos (neutrófilos e macrófagos) expressam receptores para as caudas Fc de moléculas de IgG.
- IgG e IgM ativam o sistema complemento pela via clássica, e os produtos do complemento promovem a fagocitose e a destruição dos microrganismos.
- IgA é secretada nos tecidos da mucosa e neutraliza os microrganismos no lúmen dos tratos respiratório e gastrointestinal (e outros tecidos de mucosa).
- IgG é ativamente transportada através da placenta e protege o recém-nascido até o seu sistema imune ficar maduro. Esta é uma forma de *imunidade passiva*.
- IgE recobre parasitas helmínticos e age em conjunto com mastócitos e eosinófilos para matá-los.

Como consequência de mecanismos especiais de reciclagem de IgG e redução do catabolismo, os anticorpos IgG circulantes possuem meia-vida de cerca de 3 semanas, que é uma meia-vida muito mais longa do que as da maioria das proteínas sanguíneas. Alguns plasmócitos produtores de anticorpos migram para a medula óssea e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vivem por anos, continuando a produzir baixos níveis de anticorpos.

Declínio da Resposta e da Memória Imunes

A maior parte dos linfócitos efetores induzidos pelos patógenos infecciosos morre por apoptose após o microrganismo ser eliminado e o sistema imune retorna ao estado de repouso basal. A ativação inicial dos linfócitos gera *células de memória* de longa duração, que podem sobreviver durante anos após a infecção. As células de memória são um conjunto expandido de linfócitos específicos para o antígeno (mais numerosos do que as células *naïves* específicas para qualquer antígeno que esteja presente antes do encontro com esse antígeno) e respondem de forma mais rápida e mais efetiva quando re-expostas ao antígeno do que as células *naïves*. Isso explica por que a geração de células de memória é um objetivo importante da vacinação.

Resumo

Resposta imune normal: visão geral das células, tecidos, receptores e mediadores

- O sistema imune inato usa várias famílias de receptores, como os receptores tipo Toll, para reconhecer moléculas presentes em vários tipos de microrganismos ou produzidas por células danificadas.
- Os linfócitos são mediadores da imunidade adaptativa e as únicas células que produzem receptores específicos e diversos para os antígenos.
- Os linfócitos T (derivados do timo) expressam receptores de antígenos chamados *receptores de células T (TCRs)* que reconhecem fragmentos peptídicos de antígenos de proteínas que são apresentados por moléculas de MHC na superfície das células apresentadoras de antígeno.
- Os linfócitos B (linhagem derivada da medula óssea) expressam

******ebook converter DEMO Watermarks*******

anticorpos de membrana que reconhecem uma grande variedade de antígenos. As células B são ativadas e se transformam em plasmócitos que secretam anticorpos.

- As células natural killer (NK) matam as células infectadas por alguns microrganismos, ou sofrem estresse e dano além da possibilidade de reparo. As células NK expressam receptores inibitórios que reconhecem moléculas de MHC que normalmente são expressas em células saudáveis e, assim, são impedidas de matar as células normais.
- As células apresentadoras de antígenos (APCs) capturam microrganismos e outros antígenos, transportando-os para órgãos linfoides e apresentando-os para o reconhecimento por linfócitos. As APCs mais eficientes são as DCs, que residem nos epitélios e na maioria dos tecidos.
- As células do sistema imune são organizadas em tecidos, alguns dos quais são locais de produção de linfócitos maduros (órgãos linfoides primários, medula óssea e timo) e outros são os locais de respostas imunes (órgãos periféricos linfoides, incluindo os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides da mucosa).
- A reação inicial contra os microrganismos é mediada pelo sistema imune inato, que está pronto para responder aos microrganismos. Os componentes do sistema imune inato incluem barreiras epiteliais, fagócitos, células NK e proteínas plasmáticas, por exemplo, do sistema complemento. As reações imunes inatas muitas vezes são manifestadas como inflamação. A imunidade inata, ao contrário da imunidade adaptativa, não apresenta especificidade fina ou memória específica para o antígeno.
- As reações de defesa da imunidade adaptativa desenvolvem-se lentamente, mas são mais potentes e especializadas.
- Os microrganismos e outros antígenos estranhos são capturados pelas DCs e transportados para os linfonodos, onde os antígenos são reconhecidos por linfócitos *naïves*. Os linfócitos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

são ativados para proliferar e se diferenciar em células efetoras e de memória.

- A imunidade mediada por células é a reação dos linfócitos T, projetada para combater microrganismos associados a células (p. ex., microrganismos fagocitados e microrganismos no citoplasma de células infectadas). A imunidade humoral é mediada por anticorpos e é eficaz contra microrganismos extracelulares (na circulação e na luz das mucosas).
- As células T auxiliares CD4+ ajudam as células B a produzir anticorpos, ativam macrófagos para destruir microrganismos ingeridos, estimulam o recrutamento de leucócitos e regulam todas as respostas imunes contra antígenos proteicos. As funções das células T CD4+ são mediadas por proteínas secretadas chamadas citocinas.
- Os linfócitos T citotóxicos CD8+ matam células que expressam antígenos no citoplasma que são reconhecidos como estranhos (por exemplo, células infectadas por vírus e tumorais) e também podem produzir citocinas.
- Os anticorpos secretados pelos plasmócitos neutralizam os microrganismos, bloqueiam sua infectividade e promovem a fagocitose e a destruição dos agentes patogênicos. Os anticorpos também conferem imunidade passiva aos neonatos.

O breve resumo de imunologia básica aqui apresentada fornece os fundamentos para a apresentação das doenças do sistema imune. Em primeiro lugar, discutiremos as reações imunes que causam lesões, chamadas *reações de hipersensibilidade* e, em seguida, distúrbios causados pela falha na tolerância a autoantígenos, denominadas *doenças autoimunes* e rejeição de transplantes. Em seguida, serão apresentadas as doenças causadas por defeitos no sistema imune, as chamadas *doenças por imunodeficiência*. Encerraremos o capítulo com algumas considerações sobre amiloidose, uma doença frequentemente associada a doenças imunes e inflamatórias.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Hipersensibilidade: lesões teciduais imunomediadas

As respostas imunes que normalmente são protetoras também são capazes de causar lesões teciduais. As reações imunes prejudiciais estão agrupadas como *hipersensibilidade*, e as doenças resultantes são chamadas *doenças de hipersensibilidade*. Esse termo originou-se da ideia de que indivíduos que desenvolvem respostas imunes contra um antígeno são "sensibilizados" para aquele antígeno e, portanto, reações patológicas ou excessivas são manifestações de um estado de "hipersensibilidade". Normalmente, um sistema requintado de verificações e equilíbrio otimiza a erradicação de organismos infecciosos sem causar lesão grave aos tecidos do hospedeiro. No entanto, as respostas imunes podem ser inadequadamente controladas ou direcionadas contra antígenos inofensivos ou tecidos do hospedeiro e, nessas situações, a resposta normalmente benéfica é a causa da doença. Nesta seção, descrevemos as causas e os mecanismos gerais das doenças de hipersensibilidade e, em seguida, discutiremos situações específicas nas quais o sistema imune é responsável pela doença.

Causas das Reações de Hipersensibilidade

As respostas imunes patológicas podem ser direcionadas contra diversos tipos de antígenos e podem resultar de várias anormalidades subjacentes.

- *Autoimunidade: reações contra antígenos próprios.* Normalmente, o sistema imune não reage contra os antígenos do próprio indivíduo. Esse fenômeno é chamado *autotolerância*, o que significa que o corpo "tolera" os próprios antígenos. Em algumas ocasiões, a autotolerância falha, resultando em reações contra células e tecidos do próprio indivíduo. Tais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

reações, coletivamente, constituem a *autoimunidade* e as doenças causadas pela autoimunidade são chamadas *doenças autoimunes*. Retornaremos aos mecanismos de autotolerância e autoimunidade mais adiante neste capítulo.

- *Reações contra microrganismos*. Existem diversos tipos de reações contra antígenos microbianos que podem causar doença. Em alguns casos, a reação parece ser excessiva ou o antígeno microbiano é atipicamente persistente. Se anticorpos forem produzidos contra tais antígenos, eles podem se ligar aos antígenos microbianos, formando imunocomplexos que se depositam nos tecidos e desencadeiam inflamação; esse é o mecanismo subjacente à glomerulonefrite pós-estreptocócica (Cap. 14). As respostas das células T contra microrganismos persistentes podem originar inflamação grave, algumas vezes, com formação de granulomas (Cap. 3); essa é a causa da lesão tecidual na tuberculose e outras infecções. Raramente, os anticorpos ou as células T reativas a um microrganismo apresentam reação cruzada com um tecido do hospedeiro; acredita-se que essa reação cruzada seja a base da cardiopatia reumática (Cap. 11). Algumas vezes, a resposta imune capaz de causar doença pode estar completamente normal, mas no processo de erradicação da infecção os tecidos do hospedeiro são danificados. Nas hepatites virais, os vírus que infectam as células hepáticas não são citopáticos, mas são reconhecidos como estranhos pelo sistema imune. As células T citotóxicas tentam eliminar as células infectadas e essa resposta imune normal danifica as células hepáticas.
- *Reações contra antígenos ambientais.* Quase 20% da população é alérgica a substâncias ambientais comuns (p. ex., pólens, pelos de animais e ácaros), bem como a alguns íons metálicos e medicamentos terapêuticos. Esses indivíduos são geneticamente predispostos a ter respostas imunes incomuns a antígenos não infecciosos, tipicamente inofensivos, aos quais todas as pessoas estão expostas, mas contra as quais apenas alguns reagem.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Em todas essas condições, a lesão tecidual é mediada pelos mesmos mecanismos que normalmente eliminam patógenos infecciosos — anticorpos, linfócitos T efetores e outras células efetoras. O problema fundamental nessas doenças é que a resposta é desencadeada e mantida impropriamente. Como os estímulos para essas respostas imunes anormais são difíceis ou impossíveis de serem eliminados (p. ex., autoantígenos, microrganismos persistentes ou antígenos ambientais) e o sistema imune comporta muitas vias intrínsecas de *feedback* positivo (que normalmente estimulam a imunidade protetora), uma vez que a reação de hipersensibilidade se inicia, é difícil controlá-la ou finalizá-la. Assim, essas doenças de hipersensibilidade tendem a ser crônicas e debilitantes, representando um desafio terapêutico. Uma vez que a inflamação é o principal componente da patologia destes distúrbios, às vezes elas são agrupadas sob a nomenclatura *doenças inflamatórias imunomediadas*.

Classificação das Reações de Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade podem ser subdivididas em quatro tipos baseados no principal mecanismo imune responsável pela injúria; existem três variações da lesão mediada por anticorpos, enquanto a quarta é mediada por células T (Tabela 5.2). A razão para essa classificação é que o mecanismo de lesão imunomediada frequentemente é um bom indicador das manifestações clínicas e pode até mesmo ajudar a guiar o tratamento. Entretanto, essa classificação das doenças imunomediadas não é perfeita, pois diversas reações imunes podem coexistir em uma doença.

Tabela 5.2

Mecanismos das Reações de Hipersensibilidade

Tipo	Mecanismos Imunológicos	Lesões Histopatológicas	Desordens Prototípicas
Hipersensibilidade imediata (tipo I)	Produção de anticorpo IgE → liberação imediata de aminas vasoativas e outros mediadores pelos mastócitos; mais tarde	Dilatação vascular, edema, contração da musculatura lisa,	Anafilaxia, alergias, asma brônquica (formas atópicas)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

	recrutamento de células inflamatórias	produção de muco, lesão tecidual, inflamação	
Hipersensibilidade mediada por anticorpos (tipo II)	Produção de IgG, IgM → ligam-se a antígenos na célula-alvo ou tecido → fagocitose ou lise da célula-alvo por meio da ativação do complemento ou receptores Fc; recrutamento de leucócitos	Fagocitose e lise celular; inflamação; em algumas doenças, ocorrem alterações funcionais sem lesão celular ou tecidual	Anemia hemolítica autoimune; síndrome de Goodpasture
Hipersensibilidade mediada por imunocomplexos (tipo III)	Depósito de complexos antígeno-anticorpo → ativação do complemento → recrutamento de leucócitos por produtos do complemento e receptores Fc → liberação de enzimas e outras moléculas tóxicas	Inflamação, vasculite necrosante (necrose fibrinoide)	Lúpus eritematoso sistêmico; algumas formas de glomerulonefrite; doença do soro; reação de Arthus
Hipersensibilidade mediada por células (tipo IV)	Ativação de linfócitos T → (1) liberação de citocinas, inflamação e ativação dos macrófagos; (2) citotoxidade celular mediada por célula T	lnfiltrados celulares perivasculares, edema, formação de granuloma, destruição celular	Dermatite de contato; esclerose múltipla; diabetes tipo 1; tuberculose

Ig, Imunoglobulina.

Os principais tipos de reações de hipersensibilidade são as seguintes:

- Na *hipersensibilidade imediata (tipo I)*, frequentemente chamada *alergia*, a injúria é causada pelas células T_H2, anticorpos IgE e mastócitos. Os mastócitos liberam mediadores que agem nos vasos sanguíneos e músculo liso, assim como citocinas que recrutam e ativam as células inflamatórias.
- As *desordens mediadas por anticorpos (hipersensibilidade tipo II)* são causadas por anticorpos IgG e IgM secretados que se ligam a antígenos de tecidos ou antígenos de superfície celular. Os anticorpos lesam as células promovendo sua fagocitose ou lise e lesam os tecidos induzindo inflamação. Anticorpos também podem interferir nas funções celulares e causar doenças sem lesões às células ou tecidos.
- Nos *distúrbios mediados por imunocomplexos (hipersensibilidade tipo III)*, os anticorpos IgG e IgM se ligam aos antígenos, geralmente da circulação, e formam complexos antígeno-anticorpo que se depositam no leito vascular e induzem inflamação. Os leucócitos que são recrutados (neutrófilos e monócitos) produzem danos nos tecidos através da liberação de enzimas lisossomais e geração de radicais livres tóxicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Os *distúrbios de hipersensibilidade mediados por células T (tipo IV)* são causados principalmente por respostas imunes nas quais os linfócitos T dos subconjuntos T_H1 e T_H17 produzem citocinas que induzem a inflamação e ativam neutrófilos e macrófagos, responsáveis por lesões teciduais. Os CTLs CD8+ também podem contribuir com a injúria, matando diretamente as células hospedeiras.

Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

A hipersensibilidade imediata é uma reação tecidual que ocorre rapidamente (tipicamente em minutos) após a interação do antígeno com o anticorpo IgE ligado à superfície dos mastócitos. A reação é iniciada pela entrada de um antígeno, que é chamado *alérgeno*, porque desencadeia alergia. Muitos alérgenos são substâncias ambientais para as quais certos indivíduos estão predispostos a desenvolver reações alérgicas. As células T_H2 e IgE são responsáveis pelas manifestações clínicas e patológicas da reação. A hipersensibilidade imediata pode ocorrer como uma reação local que é meramente irritante (p. ex., rinite sazonal, febre do feno), gravemente debilitante (asma) ou mesmo fatal (anafilaxia).

Sequência de Eventos nas Reações Imediatas de Hipersensibilidade

A maioria das reações de hipersensibilidade segue uma sequência bem característica de respostas celulares (Fig. 5.12):

- *Ativação de células T_H2 e produção de anticorpo IgE*. Alérgenos podem ser introduzidos por inalação, ingestão ou injeção. As variáveis que provavelmente contribuem para as fortes respostas de T_H2 aos alérgenos incluem a via de entrada, dose e cronicidade da exposição ao antígeno e a composição genética do hospedeiro. Não está claro se as substâncias alergênicas também apresentam propriedades estruturais ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

químicas únicas que as dotam de capacidade de provocar respostas T_H2. A hipersensibilidade imediata é a reação prototípica mediada por T_H2. As células T_H2 que são induzidas secretam várias citocinas, incluindo IL-4, IL-5 e IL-13, que são essencialmente responsáveis por todas as reações de hipersensibilidade imediata. A IL-4 estimula células B, específicas para o alérgeno, a trocarem de classe de cadeia pesada para IgE e a secretarem este isotipo de imunoglobulina. A IL-5 ativa os eosinófilos que são recrutados para a reação, e a IL-13 atua sobre células epiteliais estimulando a secreção de muco. As células T_H2 frequentemente são recrutadas para o local de reações alérgicas em resposta a quimiocinas produzidas localmente; uma dessas quimiocinas, a eotaxina, também recruta eosinófilos para o mesmo local.

- *Sensibilização de mastócitos por anticorpos IgE.* Os mastócitos são derivados de precursores da medula óssea, são amplamente distribuídos nos tecidos, e frequentemente residem perto de vasos sanguíneos e nervos e em locais subepiteliais. Os mastócitos expressam um receptor de alta afinidade para a porção Fc da cadeia pesada ε da IgE, denominada *FcεRI.* Embora a concentração sérica de IgE seja muito baixa (entre 1 a 100 μg/mL), a afinidade do receptor FcεRI do mastócito é tão alta que os receptores estão sempre ocupados pela IgE. Estes mastócitos portadores de anticorpos são sensibilizados para reagir se o antígeno específico (o alérgeno) se ligar às moléculas do anticorpo. Os basófilos são células circulantes que se assemelham aos mastócitos. Eles também expressam FcεRI, mas seu papel na maioria das reações imediatas de hipersensibilidade ainda não foi estabelecido (pois essas reações ocorrem nos tecidos e a maioria dos basófilos está na circulação). O terceiro tipo de célula que expressa FcεRI são os eosinófilos, que muitas vezes estão presentes nessas reações.
- *Ativação de mastócitos e liberação de mediadores*. Quando uma pessoa que foi sensibilizada pela exposição a um alérgeno é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

re-exposta a ele, o alérgeno se liga a moléculas de IgE específicas para o antígeno nos mastócitos, geralmente no local ou perto do local de entrada do alérgeno. A ligação cruzada destas moléculas de IgE desencadeia uma série de sinais bioquímicos que culmina na secreção de vários mediadores dos mastócitos.

Três grupos de mediadores são importantes em diferentes reações de hipersensibilidade imediata:

- *Aminas vasoativas* liberadas dos grânulos armazenados. Os grânulos dos mastócitos contêm histamina, que é liberada em segundos ou minutos após a ativação. A histamina causa vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, contração muscular lisa e aumento da secreção de muco. Outros mediadores de liberação rápida incluem fatores quimiotáticos para neutrófilos e eosinófilos, bem como proteases neutras (p. ex., triptase), que pode danificar os tecidos e também gerar cininas e clivar componentes do complemento para produzir fatores quimiotáticos e inflamatórios adicionais (p. ex., C5a) (Cap. 3). Os grânulos também contêm proteoglicanos ácidos (heparina, sulfato de condroitina), cuja função principal parece ser agir como uma matriz de armazenamento para as aminas.
- *Mediadores lipídicos sintetizados*. Os mastócitos sintetizam e secretam prostaglandinas e leucotrienos pelas mesmas vias que outros leucócitos (Cap. 3). Estes mediadores lipídicos apresentam várias ações que são importantes nas reações de hipersensibilidade imediata. A prostaglandina D2 (PGD_2) é o mediador mais abundante gerado pela via da cicloxigenase nos mastócitos. Ela provoca broncoespasmo intenso, bem como aumento da secreção de muco. Os leucotrienos LTC_4 e LTD_4 são os agentes vasoativos e espasmogênicos mais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

potentes conhecidos; em uma base molar, são várias milhares de vezes mais ativos do que a histamina no aumento da permeabilidade vascular e na contração muscular lisa brônquica. O LTB_4 é altamente quimiotático para neutrófilos, eosinófilos e monócitos.

- *Citocinas*. A ativação dos mastócitos resulta na síntese e secreção de várias citocinas que são importantes para a reação na fase tardia. Estes incluem TNF e quimiocinas, que recrutam e ativam leucócitos (Cap. 3) e IL-4 e IL-5, que amplificam a reação imune iniciada por T_H2.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

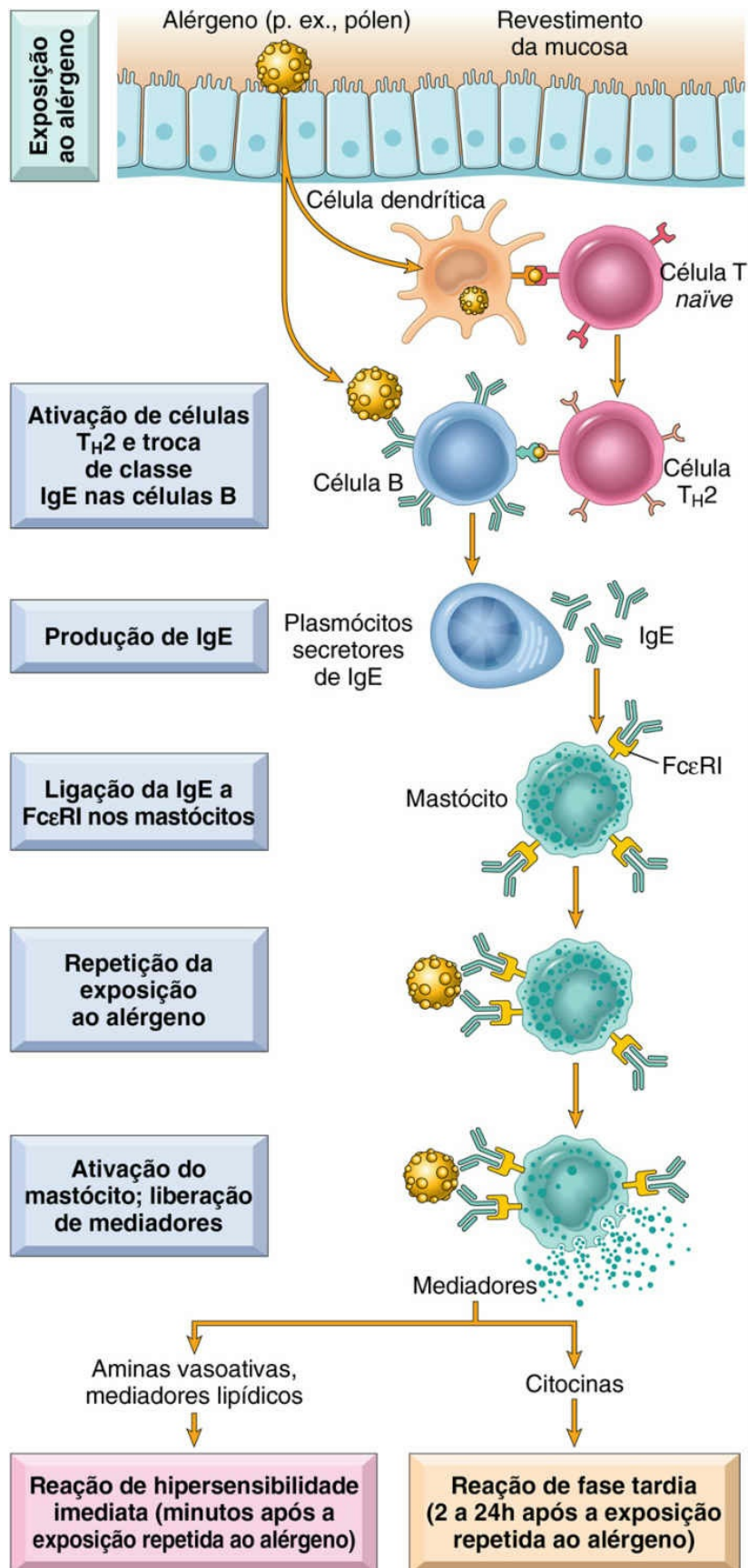



FIGURA 5.12 Sequência de eventos na hipersensibilidade imediata (tipo I). As reações imediatas de hipersensibilidade são iniciadas pela introdução de um alérgeno, que estimula as respostas T_H2 e a produção de IgE em indivíduos geneticamente suscetíveis. A IgE liga-se aos receptores Fc (FcεRI) nos mastócitos e a posterior exposição ao alérgeno ativa os mastócitos para secretar os mediadores responsáveis pelas manifestações patológicas da hipersensibilidade imediata. Confira as abreviaturas no texto.

As reações de hipersensibilidade imediata claramente não evoluíram para causar desconforto e doença. A resposta T_H2 desempenha um importante papel protetor no combate às infecções parasitárias. Os anticorpos IgE têm como alvo os helmintos para destruição por eosinófilos e mastócitos. Os mastócitos também estão envolvidos na defesa contra infecções bacterianas. E os aficionados por serpentes se sentirão aliviados ao saber que seus mastócitos podem protegê-los de alguns venenos de cobras, liberando as proteases dos grânulos que degradam as toxinas. Como essas respostas benéficas são ativadas inadequadamente por antígenos ambientais inofensivos, dando origem a alergias, continua sendo um enigma.

Desenvolvimento de Alergias

A suscetibilidade a reações de hipersensibilidade imediatas é determinada geneticamente. A maior propensão para desenvolver reações de hipersensibilidade imediata é chamada *atopia*. Os indivíduos atópicos tendem a apresentar níveis mais altos de IgE sérica e mais células T_H2 produtoras de IL-4 do que a população em geral. Uma história familiar de alergia positiva é encontrada em 50% dos indivíduos atópicos. A base da predisposição familiar não está clara, mas os genes que estão envolvidos na suscetibilidade à asma e outros distúrbios atópicos incluem aqueles que codificam moléculas de HLA (o que pode conferir responsividade imune a determinados alérgenos), citocinas (que podem controlar as respostas de T_H2), um componente do FcεRI e ADAM33, uma metaloproteinase que pode estar envolvida na remodelação tecidual nas vias aéreas.

Os *fatores ambientais* também são importantes no desenvolvimento

******ebook converter DEMO Watermarks*******

das doenças alérgicas. A exposição a poluentes do ambiente, muito comum nas sociedades industrializadas, é um importante fator predisponente para a alergia. É notável que cachorros e gatos que vivem no mesmo ambiente que os humanos desenvolvem alergias, enquanto chimpanzés que vivem na natureza não, apesar da sua semelhança genética muito mais próxima com os seres humanos. Esta observação simples sugere que os fatores ambientais podem ser mais importantes no desenvolvimento de doenças alérgicas do que a genética. As infecções virais das vias aéreas são gatilhos importantes para a asma brônquica, uma doença alérgica que afeta os pulmões (Cap. 13). As infecções bacterianas cutâneas estão fortemente associadas à dermatite atópica.

Estima-se que 20% a 30% das reações de hipersensibilidade imediata sejam desencadeadas por estímulos não antigênicos, como temperaturas extremas e exercício, e não envolvem células T_H2 ou IgE. Acredita-se que, nesses casos, os mastócitos são anormalmente sensíveis à ativação por vários estímulos não imunes.

A incidência de muitas doenças alérgicas está aumentando nos países desenvolvidos e parece estar relacionada com a diminuição das infecções durante o início da vida. Essas observações levaram a uma ideia, por vezes denominada *hipótese da higiene*, de que a infância e até mesmo a exposição pré-natal a antígenos microbianos educam o sistema imune de forma que as respostas patológicas subsequentes contra alérgenos ambientais comuns sejam evitadas. Assim, muita higiene na infância pode aumentar as alergias mais tarde na vida. A ideia de que a exposição da primeira infância a antígenos pode reduzir as alergias posteriores contra esses antígenos foi sustentada pelos testes clínicos que demonstraram que a exposição de bebês ao amendoim reduz a incidência de alergia ao amendoim mais tarde na vida.

Manifestações Clínicas e Patológicas

Muitas vezes, a reação desencadeada por IgE apresenta duas fases bem definidas (Fig. 5.13): (1) a *resposta imediata*, estimulada pelo conteúdo dos grânulos dos mastócitos e mediadores lipídicos,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

caracteriza-se por vasodilatação, extravasamento vascular e espasmo do músculo liso, geralmente evidente dentro de 5 a 30 minutos após a exposição a um alérgeno e que retrocede em 60 minutos; e (2) *uma segunda reação de fase tardia* estimulada principalmente pelas citocinas, que geralmente se estabelece 2 a 8 horas depois, pode durar vários dias, e é caracterizada por inflamação, bem como por destruição tecidual, como o dano das células epiteliais da mucosa. As células inflamatórias dominantes na reação de fase tardia são neutrófilos, eosinófilos e linfócitos, especialmente células T_H2. Os neutrófilos são recrutados por várias quimiocinas; suas funções na inflamação foram descritas no Capítulo 3. Os eosinófilos são recrutados pela eotaxina, e outras quimiocinas liberadas do epitélio, e são efetores importantes de lesão tecidual na resposta tardia. Os eosinófilos produzem a proteína básica principal e proteína catiônica de eosinófilos, que são tóxicas para as células epiteliais, e LTC_4 e fator de ativação de plaquetas, que promovem a inflamação. As células T_H2 produzem citocinas que possuem múltiplas ações, conforme descrito anteriormente. Estes leucócitos recrutados podem amplificar e sustentar a resposta inflamatória, mesmo na ausência de exposição contínua ao alérgeno. Além disso, os leucócitos inflamatórios são responsáveis por grande parte da injúria às células epiteliais na hipersensibilidade imediata. Como a inflação é um componente importante de muitas doenças alérgicas, principalmente a asma e a dermatite atópica, o tratamento inclui fármacos anti-inflamatórios, como os corticosteroides.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

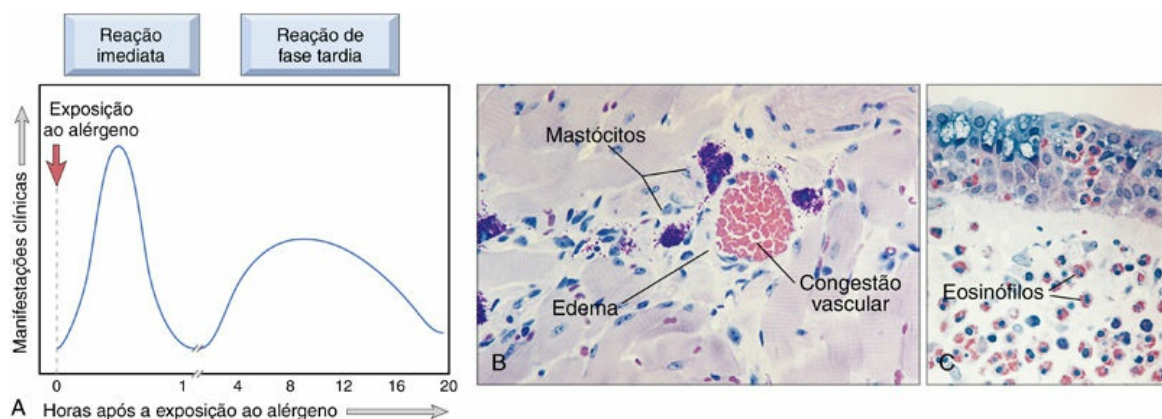



FIGURA 5.13 Fases das reações de hipersensibilidade imediata. (A) Cinética das reações de fase imediata e tardia. A reação imediata vascular e do músculo liso ao alérgeno desenvolve-se em poucos minutos após o desafio (exposição ao alérgeno em um indivíduo previamente sensibilizado), e a reação de fase tardia desenvolve-se 2 a 24 horas após. A reação imediata (B) é caracterizada por vasodilatação, congestão e edema, e a reação tardia (C) é caracterizada por infiltrado inflamatório, rico em eosinófilos, neutrófilos e células T. (Cortesia do Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Uma reação de hipersensibilidade imediata pode ocorrer como um distúrbio sistêmico ou como uma reação local (Tabela 5.3). A via de exposição aos antígenos geralmente determina a natureza da reação. A exposição sistêmica a antígenos proteicos (p. ex., veneno de abelha) ou fármacos (p. ex., penicilina) pode resultar em *anafilaxia* sistêmica. Dentro de minutos após a exposição em um hospedeiro sensibilizado, prurido, urticária (coceira) e eritema cutâneo aparecem, acompanhados em um curto espaço de tempo por dificuldade respiratória profunda causada por broncoconstrição pulmonar e acentuada pela hipersecreção de muco. O edema laríngeo pode exacerbar o quadro causando obstrução das vias aéreas superiores. Além disso, a musculatura de todo o trato gastrointestinal pode ser afetada, o que resulta em vômitos, cólicas abdominais e diarreia. Sem intervenção imediata, pode haver vasodilatação sistêmica com queda na pressão sanguínea (choque anafilático), e o paciente pode progredir para o colapso circulatório e óbito em poucos minutos.

Tabela 5.3

Exemplos de Distúrbios Causados pela Hipersensibilidade Imediata

Síndrome Clínica	Manifestações Clínicas e Patológicas
Anafilaxia (pode ser causada por drogas, picadas de abelhas, alimentos)	Redução da pressão sanguínea (choque) causada pela dilatação vascular; obstrução das vias aéreas devido ao edema laríngeo
Asma brônquica	Obstrução das vias aéreas causada pela hiperatividade dos músculos lisos brônquicos; inflamação e lesão tecidual causada por reação de fase tardia
Rinite alérgica, sinusite (febre do feno)	Aumento da secreção de muco; inflamação das vias aéreas superiores e seios da face
Alergia alimentar	Aumento do peristaltismo devido à contração dos músculos intestinais, resultando em vômitos e diarreia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As reações locais geralmente ocorrem quando o antígeno fica confinado a um determinado local, como a pele (após contato), o trato gastrointestinal (após ingestão) ou o pulmão (após inalação). *Dermatite atópica, alergias alimentares, febre do feno* e certas formas de *asma* são exemplos de reações alérgicas localizadas. No entanto, a ingestão ou inalação de alérgenos também pode desencadear reações sistêmicas.

 Resumo

Hipersensibilidade imediata (tipo I)

- A sensibilidade imediata (tipo I) também é chamada *reação alérgica* ou *alergia*.
- A hipersensibilidade Tipo I é induzida por antígenos ambientais (alérgenos) que estimulam respostas fortes de T_H2 e produção de IgE em indivíduos geneticamente suscetíveis.
- IgE cobre os mastócitos por meio da ligação ao receptor FcεRI; a re-exposição ao alérgeno leva à ligação cruzada da IgE e do FcεRI, ativação de mastócitos e liberação de mediadores.
- Os principais mediadores são histamina, proteases e outros conteúdos de grânulos; prostaglandinas e leucotrienos; e citocinas.
- Os mediadores são responsáveis pelas reações imediatas vasculares e da musculatura lisa, e pela reação de fase tardia (inflamação).
- As manifestações clínicas podem ser locais ou sistêmicas, e variam desde uma rinite levemente irritante até uma anafilaxia fatal.

Doenças Mediadas por Anticorpos (Hipersensibilidade Tipo II)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os distúrbios de hipersensibilidade mediados por anticorpos (tipo II) são causados por anticorpos direcionados contra antígenos-alvo na superfície das células ou outros componentes teciduais. Os antígenos podem ser moléculas normais intrínsecas às membranas celulares ou da matriz extracelular, ou podem ser antígenos exógenos adsorvidos (p. ex., um metabólito de um fármaco). Essas reações são causas de várias doenças importantes (Tabela 5.4).

Tabela 5.4

Exemplos de Doenças Mediadas por Anticorpos (Hipersensibilidade do Tipo II)

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos das Doenças	Manifestações Clinicopatológicas
Anemia hemolítica autoimune	Proteínas da membrana dos eritrócitos	Opsonização e fagocitose de hemácias	Hemólise, anemia
Púrpura trombocitopênica autoimune	Proteínas da membrana das plaquetas (Gpllb: integrina IIIa)	Opsonização e fagocitose das plaquetas	Sangramento
Pênfigo vulgar	Proteínas nas junções intercelulares das células epidérmicas (desmogleína)	Ativação de proteases mediada por anticorpos, destruição das adesões intercelulares	Vesículas na pele (bolhas)
Vasculite causada por ANCA	Proteínas dos grânulos dos neutrófilos, presumivelmente liberadas dos neutrófilos ativados	Degranulação de neutrófilos e inflamação	Vasculite
Síndrome de Goodpasture	Proteína nas membranas basais dos glomérulos renais e alvéolos pulmonares	Inflamação mediada pelo complemento e receptor Fc	Nefrite, hemorragia pulmonar
Febre reumática aguda	Antígeno da parede celular dos estreptococos; o anticorpo apresenta reação cruzada com antígeno miocárdico	Inflamação, ativação dos macrófagos	Miocardite, artrite
Miastenia grave	Receptor da acetilcolina	Anticorpo inibe a ligação da acetilcolina, modula negativamente os receptores	Fraqueza muscular, paralisia
Doença de Graves (hipertireoidismo)	Receptor TSH	Estimulação dos receptores do TSH mediada por anticorpos	Hipertireoidismo
Anemia perniciosa	Fator intrínseco das células parietais gástricas	Neutralização do fator intrínseco, redução da absorção de vitamina B_{12}	Eritropoese anormal, anemia

ANCA, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; *TSH*, hormônio estimulador da tireoide.

Mecanismos das Doenças Mediadas por Anticorpos

Os anticorpos causam doenças ao direcionar células para a fagocitose, ativar o sistema do complemento ou interferir nas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

funções celulares normais (Fig. 5.14). Os anticorpos responsivos, tipicamente, são anticorpos de alta afinidade capazes de ativar o complemento e de se ligar aos receptores Fc dos fagócitos.

- *Opsonização e fagocitose.* Quando as células circulantes, como hemácias ou plaquetas, são revestidas (opsonizadas) por autoanticorpos, com ou sem proteínas do complemento, elas se tornam alvo de fagocitose por neutrófilos e macrófagos (Fig. 5.14A). Estes fagócitos expressam receptores para as caudas Fc dos anticorpos IgG e para produtos de clivagem da proteína do complemento C3, e usam estes receptores para ligar e ingerir partículas opsonizadas. As células opsonizadas geralmente são eliminadas no baço, e é por isso que a esplenectomia é clinicamente benéfica em algumas doenças mediadas por anticorpos.

A destruição celular mediada por anticorpos e a fagocitose ocorrem nas seguintes situações clínicas: (1) reações de transfusão, nas quais células de um doador incompatível reagem com um anticorpo pré-formado no hospedeiro (Cap. 12); (2) doença hemolítica do recém-nascido (eritroblastose fetal), na qual os anticorpos maternos IgG anti-hemácias atravessam a placenta e causam a destruição das hemácias do feto (Cap. 7); (3) anemia hemolítica autoimune, agranulocitose e trombocitopenia, nas quais indivíduos produzem anticorpos contra suas próprias células sanguíneas (Cap. 12); e (4) certas reações a substâncias, nas quais um fármaco se liga a proteínas da membrana plasmática das hemácias e são produzidos anticorpos contra o complexo fármaco-proteína.

- *Inflamação*. Os anticorpos ligados aos antígenos celulares ou teciduais ativam o sistema complemento pela via clássica (Fig. 5.14B). Os produtos da ativação do complemento exercem várias funções (Fig. 3.11, Cap. 3), e uma delas é recrutar neutrófilos e monócitos, desencadeando a inflamação nos tecidos. Os leucócitos também podem ser ativados pelos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

receptores Fc, que reconhecem os anticorpos ligados a eles. A inflamação mediada por anticorpos é responsável pela lesão tecidual em algumas formas de glomerulonefrites, rejeição vascular a enxertos de órgãos e outros distúrbios.

- *Disfunção celular mediada por anticorpos*. Em alguns casos, os anticorpos direcionados contra uma proteína do hospedeiro prejudicam ou desregulam funções importantes sem causar danos celulares diretamente ou inflamação (Fig. 5.14C). Na miastenia grave, os anticorpos contra os receptores de acetilcolina, das placas motoras terminais dos músculos esqueléticos, inibem a transmissão neuromuscular, resultando em fraqueza muscular. Os anticorpos também podem estimular excessivamente as respostas celulares. Na doença de Graves, os anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide estimulam as células epiteliais da tireoide a secretar hormônios tireoidianos, o que causa hipertireoidismo. Anticorpos contra hormônios e outras proteínas essenciais podem neutralizar e bloquear as ações dessas moléculas, causando distúrbios funcionais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

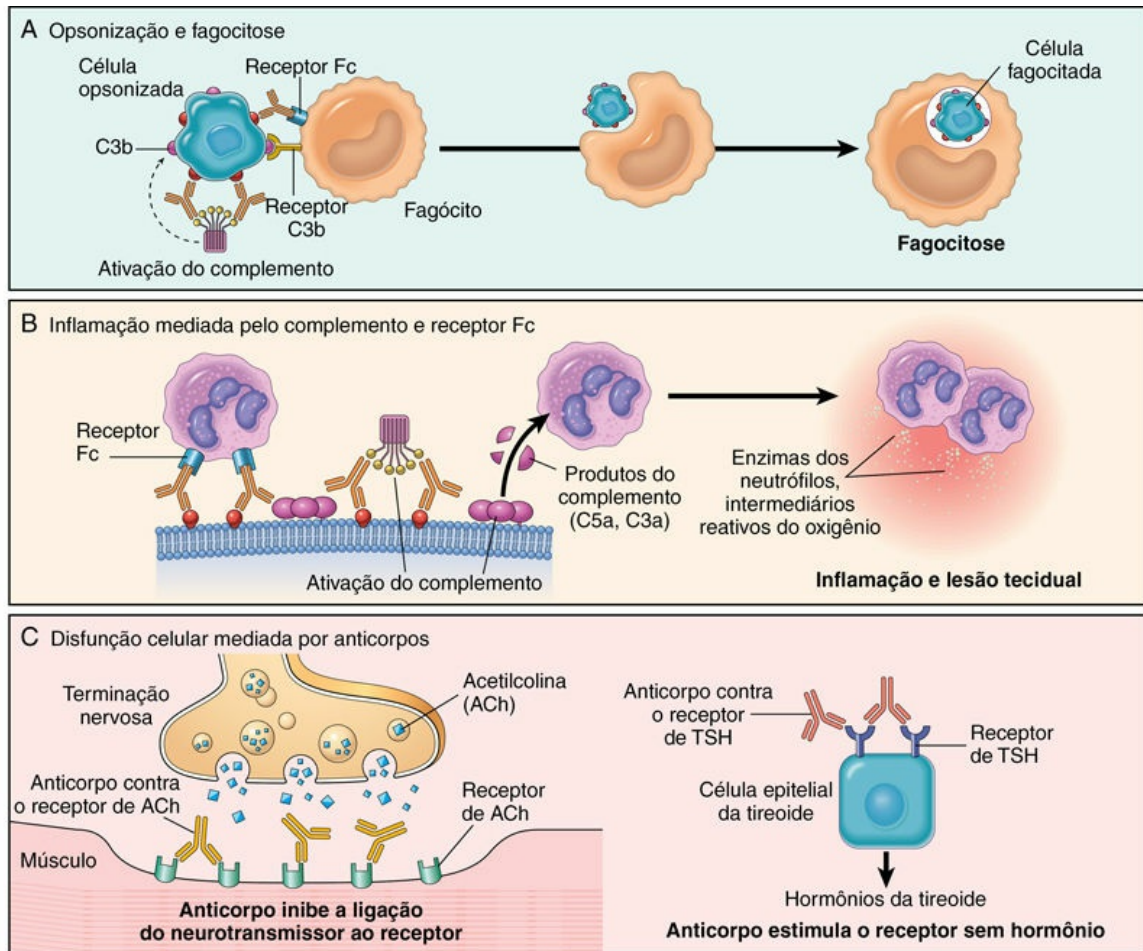



FIGURA 5.14 Mecanismos da lesão mediada por anticorpos. (A) Opsonização das células pelos anticorpos e componentes do complemento, e ingestão por fagócitos. (B) Inflamação induzida pela ligação dos anticorpos aos receptores Fc dos leucócitos e pelos produtos da degradação do complemento. (C) Anticorpos antirreceptores que alteram a função normal dos receptores. Nesses exemplos, anticorpos contra o receptor da acetilcolina (ACh) impedem a transmissão neuromuscular na miastenia grave, e anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH) ativam as células da tireoide na doença de Graves.

Doenças Mediadas por Imunocomplexos (Hipersensibilidade Tipo III)

Os complexos (imunes) antígeno-anticorpos que são formados na circulação podem se depositar nos vasos sanguíneos, levando a ativação do complemento e inflamação aguda. Menos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

frequentemente, os complexos podem ser formados em locais onde o antígeno foi “plantado” anteriormente (chamados *imunocomplexos in situ*). Os antígenos que formam imunocomplexos podem ser exógenos, como uma proteína estranha que é injetada ou produzida por um microrganismo infeccioso, ou endógenos, quando o indivíduo produz anticorpos contra autoantígenos (autoimunidade). Exemplos de distúrbios por imunocomplexos e os antígenos envolvidos estão listados na Tabela 5.5. As doenças mediadas por imunocomplexos tendem a ser sistêmicas, mas muitas vezes envolvem preferencialmente o rim (glomerulonefrite), articulações (artrite) e pequenos vasos sanguíneos (vasculite), todos locais comuns de deposição de imunocomplexos.

Tabela 5.5

Exemplos de Doenças Mediadas por Imunocomplexos

Doença	Antígeno Envolvido	Manifestações Clinicopatológicas
Lúpus eritematoso sistêmico	Antígenos nucleares (circulantes ou depositados no rim)	Nefrite, lesões cutâneas, artrite, outras
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	Antígeno(s) da parede dos estreptococos; pode ser depositado na membrana basal glomerular	Nefrite
Poliarterite nodosa	Antígeno do vírus da hepatite B em alguns casos	Vasculite sistêmica
Artrite reativa	Antígenos bacterianos (p. ex., *Yersinia*)	Artrite aguda
Doença do soro	Diversas proteínas, (p. ex., proteínas séricas estranhas) (globulinas antitimócitos de cavalo)	Artrite, vasculite, nefrite
Reação de Arthus (experimental)	Diversas proteínas estranhas	Vasculite cutânea

Doença Sistêmicas por Imunocomplexos

A *doença do soro* é o protótipo de uma doença sistêmica aguda causada por imunocomplexos. É uma sequela frequente da administração de grandes quantidades de soro estranho (p. ex., soro de cavalos imunizados utilizados para proteção contra a difteria). Atualmente, a doença é pouco frequente e geralmente observada em indivíduos que recebem anticorpos de outros indivíduos ou espécies, p. ex., globulina de antitimócitos de cavalo ou coelho administrada para esgotar as células T de receptores de enxertos de órgãos. No entanto, é um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

modelo informativo que nos ensinou muito sobre distúrbios por imunocomplexos.

A patogenia sistêmica da doença por imunocomplexos pode ser dividida em três fases (Fig. 5.15).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

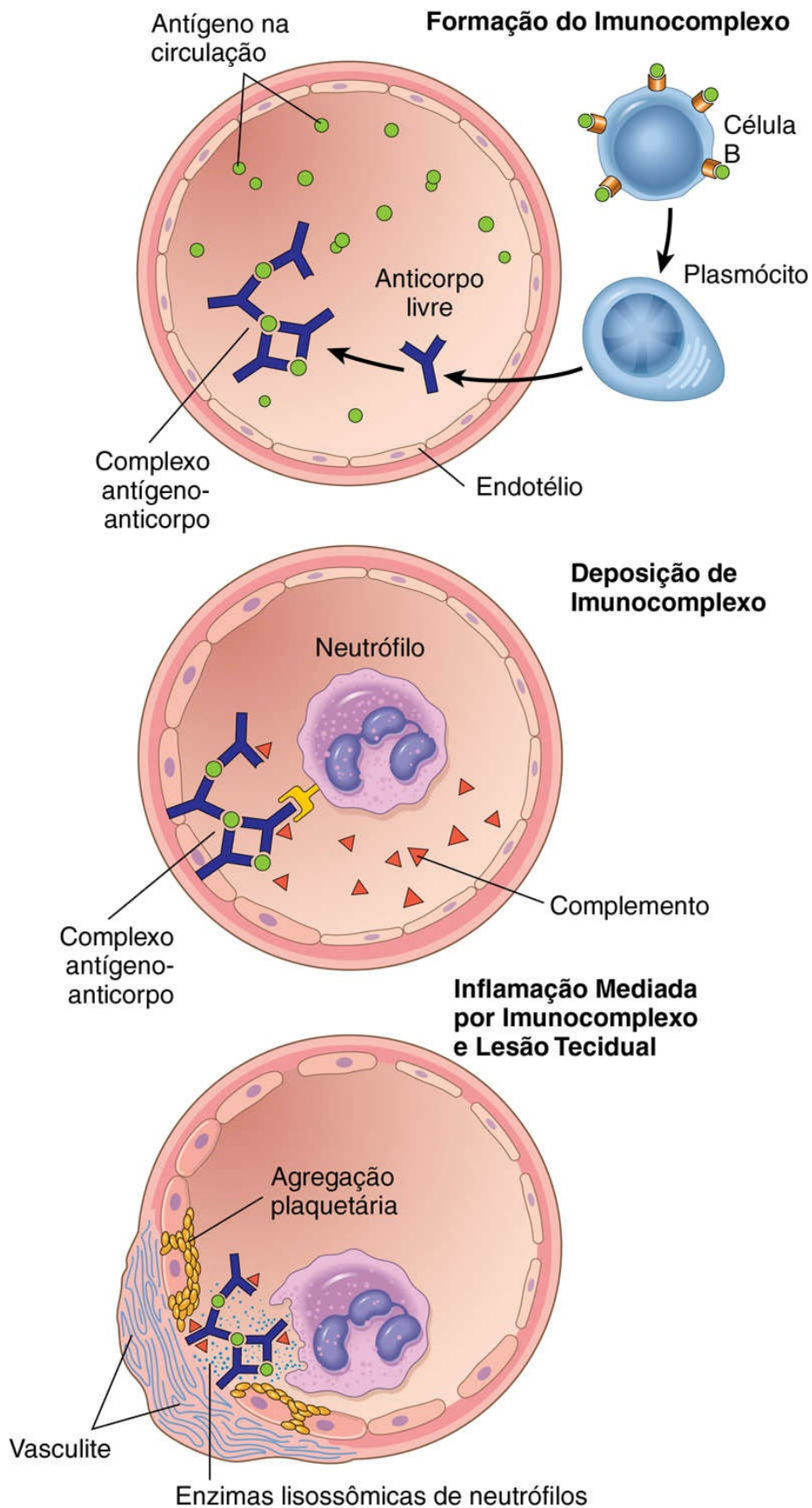



FIGURA 5.15 Doença causada por imunocomplexo. Fases sequenciais na indução de doenças mediadas pelos imunocomplexos (hipersensibilidade do tipo III).

Formação de Imunocomplexos

A introdução de um antígeno proteico desencadeia uma resposta imune que resulta na formação de anticorpos, geralmente cerca de 1 semana após a injeção da proteína. Estes anticorpos são secretados no sangue, onde reagem com o antígeno ainda presente na circulação e formam complexos antígeno-anticorpo.

Deposição de Imunocomplexos

Na fase seguinte, os complexos antígeno-anticorpo circulantes são depositados em vários tecidos. Os fatores que determinam se a formação do imunocomplexo leva à deposição tecidual e doença ainda não foram totalmente compreendidos, mas as principais influências parecem ser as características dos complexos e as alterações vasculares locais. Em geral, complexos de tamanho médio que se formam quando o antígeno está em ligeiro excesso são os mais patogênicos. Órgãos onde o sangue é filtrado em alta pressão para formar fluidos, como urina e líquido sinovial, são locais onde os imunocomplexos se concentram e se depositam. Portanto, doença por imunocomplexos geralmente afeta glomérulos e articulações.

Inflamação e Lesão Tecidual

Uma vez depositados nos tecidos, os imunocomplexos iniciam uma reação inflamatória aguda por meio da ativação do complemento e da ligação aos receptores Fc dos leucócitos. Geralmente, os anticorpos são IgG ou IgM. A deposição de proteínas do complemento pode ser detectada no local da lesão. O consumo de complemento durante a fase ativa da doença diminui os níveis séricos de C3, que pode ser usado como marcador para a atividade da doença. Durante esta fase (aproximadamente 10 dias após a administração do antígeno), aparecem características clínicas como febre, urticária, dor nas articulações (artralgia), linfadenopatia e proteinúria. Os locais onde os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

complexos se depositam apresentam dano tecidual semelhante. A lesão inflamatória resultante é denominada *vasculite* se ocorrer nos vasos sanguíneos, *glomerulonefrite* se ocorrer nos glomérulos renais, *artrite* se ocorrer nas articulações, e assim por diante.

Morfologia

A principal manifestação morfológica da lesão por imunocomplexo é a **vasculite aguda**, associada à necrose fibrinoide da parede vascular e à infiltração neutrofílica intensa (Fig. 3.12, Cap. 3). Quando depositados nos rins, os complexos podem ser observados à microscopia de imunofluorescência como depósitos granulares de imunoglobulina e complemento e à microscopia eletrônica como depósitos elétron-densos ao longo da membrana basal glomerular (Fig. 5.24)

Na doença do soro aguda, induzida pela administração de uma única dose grande de antígeno, as lesões tendem a se resolver à medida que ocorre fagocitose e degradação dos imunocomplexos. Uma forma de *doença do soro crônica* resulta da exposição repetida ou prolongada a um antígeno. Isso ocorre em várias doenças, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), que está associado a respostas de anticorpos persistentes aos autoantígenos. Em muitas doenças, as alterações morfológicas e outros achados sugerem deposição de imunocomplexos, mas os antígenos incitantes são desconhecidos. Incluídos nesta categoria estão a glomerulonefrite membranosa e várias vasculites.

Doença do Complexo Imune Local (Reação de Arthus)

Um modelo de doença local por imunocomplexo é a *reação de Arthus*, na qual uma área de necrose tecidual ocorre devido à vasculite aguda por imunocomplexo. A reação é produzida experimentalmente por meio da injeção de um antígeno na pele de um animal previamente imunizado com anticorpo pré-formado. Imunocomplexos se formam à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

medida que o antígeno se difunde na parede vascular no local da injeção, desencadeando a mesma reação inflamatória e aspecto histológico da doença sistêmica mediada por imunocomplexos. As lesões de Arthus evoluem ao longo de algumas horas e atingem um pico de 4 a 10 horas após a injeção, quando no local da injeção há desenvolvimento de edema e hemorragia, ocasionalmente seguidos por ulceração.

Resumo

Patogenia das doenças causadas por anticorpos e imunocomplexos

- Os anticorpos podem revestir células (opsonizar), com ou sem proteínas do complemento, e direcionar essas células para a fagocitose por macrófagos, que expressam receptores para as caudas Fc da IgG e para proteínas do complemento. O resultado é a depleção das células opsonizadas.
- Anticorpos e imunocomplexos podem se depositar em tecidos ou vasos sanguíneos e provocar uma reação inflamatória aguda por ativação do complemento, com liberação de produtos de degradação ou envolvendo a ligação de receptores Fc de leucócitos. A reação inflamatória causa lesão tecidual.
- Os anticorpos podem se ligar a receptores de superfície celular ou outras moléculas essenciais e causar distúrbios funcionais (ou inibição ou ativação desregulada) sem lesão celular.

Doenças Mediadas pelas Células T (Hipersensibilidade Tipo IV)

Diversos distúrbios autoimunes, assim como reações patológicas a substâncias químicas do ambiente e microrganismos persistentes,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

atualmente são conhecidos como sendo causados pelas células T (Tabela 5.6). Dois tipos de reações das células T são capazes de causar lesão tecidual e doença: (1) inflamação mediada por citocinas, na qual as citocinas são produzidas principalmente por células T CD4+ ; e (2) citotoxidade celular direta mediada pelas células T CD8+ (Fig. 5.16). Este grupo de doenças é de grande interesse clínico porque as células T são cada vez mais reconhecidas como base de doenças inflamatórias crônicas e muitas das novas terapias racionalmente projetadas para essas doenças foram desenvolvidas para reações anormais das células T.

Tabela 5.6

Doenças Mediadas por Células T

Doença	Especificidade das Células T Patogênicas	Principais Mecanismos dos Danos Teciduais	Manifestações Clinicopatológicas
Artrite reumatoide	Colágeno? Autoproteínas citrulinadas?	Inflamação mediada por citocinas TH17 (e TH1?); papel do anticorpo e imunocomplexos?	Artrite crônica com inflamação, destruição da cartilagem articular e osso
Esclerose múltipla	Antígenos proteicos na mielina (p. ex., proteína básica da mielina)	Inflamação mediada por citocinas T_H1 e T_H17, destruição da mielina por macrófagos ativados	Desmielinização do SNC com inflamação perivascular; paralisia
Diabetes melito tipo 1	Antígenos das células β das ilhotas pancreáticas (insulina, descarboxilase do ácido glutâmico, outros)	Inflamação mediada por células T, destruição das ilhotas pelos CTLs	Insulite (inflamação crônica das ilhotas), destruição das células β; diabetes
Doença intestinal inflamatória	Enterobactérias; antígenos próprios?	Inflamação mediada por citocinas T_H1 e T_H17	Inflamação intestinal crônica, obstrução
Psoríase	Desconhecido	Inflamação mediada por citocinas T_H17	Placas destrutivas na pele
Dermatite de contato	Várias substâncias químicas ambientais (p. ex., uruxiol a partir do envenenamento por carvalho ou hera venenosa, fármacos)	Inflamação mediada por citocinas T_H1 (e T_H17?)	Necrose epidérmica, inflamação dérmica com erupção cutânea e bolhas

Exemplos de doenças humanas mediadas por células T estão listadas. Em muitos casos, a especificidade das células T e os mecanismos de lesão tecidual são inferidos com base na similaridade dos modelos animais experimentais das doenças.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

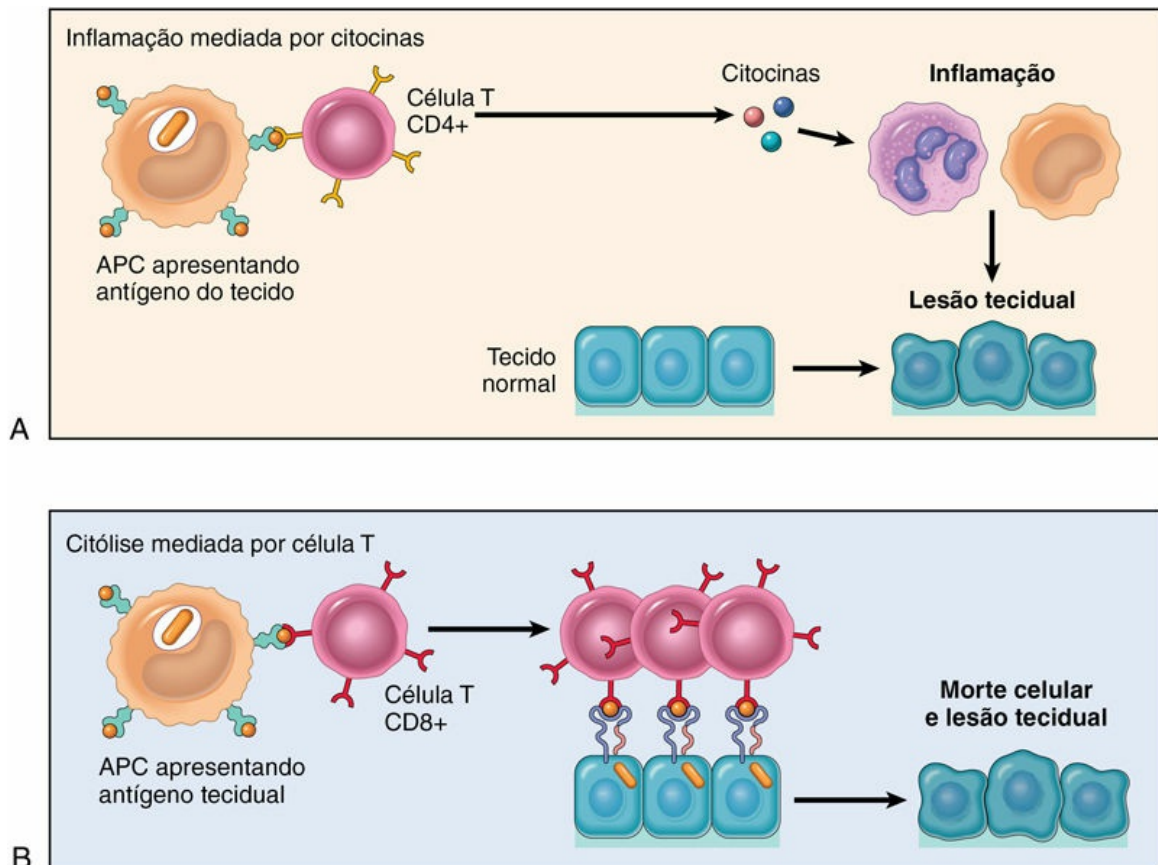



FIGURA 5.16 Mecanismos das reações de hipersensibilidade mediada pelas células T (tipo IV). (A) As células CD4+ T_H1 (e às vezes as células T CD8+ , *não mostradas*) respondem aos antígenos do tecido secretando citocinas que estimulam a inflamação e ativam os fagócitos, levando a lesão tecidual. As células CD4+ T_H17 contribuem para a inflamação recrutando neutrófilos (e, em menor grau, monócitos). (B) Em algumas doenças, os linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTLs) matam diretamente as células de tecido que expressam antígenos intracelulares (mostrados como barras em laranja no interior das células). *APC*, célula apresentadora de antígeno.

Inflamação Mediada pelas Células T CD4+

Nas reações de hipersensibilidade mediadas pelas células T CD4 + , as citocinas produzidas pelas células T induzem inflamação que pode ser crônica e destrutiva. O protótipo da inflamação mediada pelas células T é a *hipersensibilidade tipo tardia* (*delayed-type hipersensitivity – DTH*), uma reação tecidual aos antígenos administrados a indivíduos imunes. Nesta reação, um antígeno

******ebook converter DEMO Watermarks*******

administrado na pele de um indivíduo previamente imunizado resulta em uma reação cutânea detectável dentro de 24 a 48 horas (daí o termo *tardia*, em contraste com a hipersensibilidade *imediata*).

Conforme descrito anteriormente, as células T *naïves* são ativadas em órgãos linfoides secundários por meio do reconhecimento de antígenos peptídicos apresentados pelas células dendríticas. As células T diferenciam-se em células efetoras sob a influência de várias citocinas (Figs. 5.9 e 5.10). A hipersensibilidade clássica mediada por células T é uma reação de células efetoras T_H1, mas as células T_H17 também podem contribuir para a reação, especialmente quando os neutrófilos são proeminentes no infiltrado inflamatório. As células T_H1 secretam citocinas, sobretudo IFN-γ, que são responsáveis por muitas das manifestações de hipersensibilidade do tipo tardia. Os macrófagos ativados pelo IFN-γ (ativados classicamente) produzem substâncias que destroem microrganismos e danificam tecidos, além de mediadores que promovem inflamação (Cap. 3). As células T_H17 ativadas secretam citocinas que recrutam neutrófilos e monócitos.

Exemplos Clínicos de Reações Inflamatórias Mediadas por Células T CD4+

O exemplo clássico de DTH é a *reação tuberculínica* (conhecido na medicina clínica como *teste cutâneo ao PPD*), que é produzida pela injeção intracutânea do derivado da proteína purificada (PPD, também chamada tuberculina), um antígeno contendo proteína do bacilo de *Mycobacterium tuberculosis*. Em um indivíduo anteriormente exposto, o eritema e o endurecimento do local aparecem entre 8 e 12 horas, atingem um pico em 24 e 72 horas, e diminuem lentamente. Morfologicamente, a hipersensibilidade do tipo tardia caracteriza-se pelo acúmulo de células mononucleares, principalmente células T CD4 + e macrófagos, em torno das vênulas, produzindo um "manguito" perivascular (Fig. 5.17).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

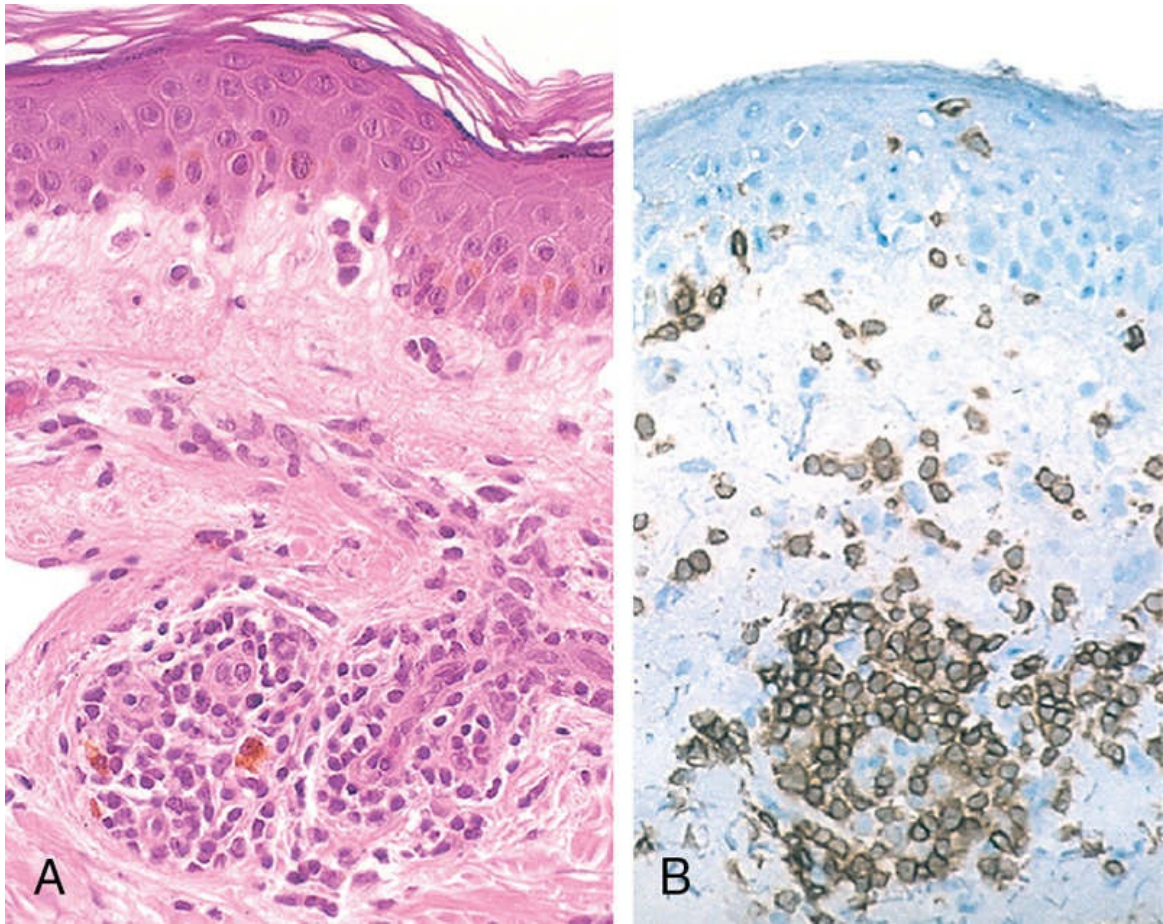



FIGURA 5.17 Reação de hipersensibilidade tardia na pele. (A) Acúmulo perivascular (manguito), de células inflamatórias mononucleares (linfócitos e macrófagos), associado a edema da derme e depósito de fibrina. (B) A coloração com imunoperoxidase revela um infiltrado celular predominantemente perivascular com marcação positiva para anticorpos anti-CD4. (Cortesia do Dr. Louis Picker, Department of Pathology, Oregon Health Sciences University, Portland, Oregon.)

As reações DTH prolongadas contra microrganismos persistentes ou outros estímulos podem resultar em um padrão especial de reação, chamado *inflamação granulomatosa*. O infiltrado inicial de células T CD4+ perivascular é progressivamente substituído por macrófagos durante um período de 2 a 3 semanas. Esses macrófagos acumulados tipicamente apresentam evidência morfológica de ativação; ou seja, tornam-se grandes, planos e eosinofílicos, e são chamados *células epitelioides*. As células epitelioides ocasionalmente se fundem sob a influência de citocinas (p. ex., IFN-γ) para formar *células gigantes* multinucleadas. Um agregado de células epitelioides, tipicamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

circundado por um colar de linfócitos, é chamado *granuloma* (Fig. 5.18A). O processo é essencialmente uma forma de inflamação crônica mediada por T_H1 e ativação de macrófagos (Fig. 5.18B). Os granulomas mais antigos desenvolvem uma borda encerrada de fibroblastos e tecido conjuntivo. Em certas situações, como na infecção por helmintos conhecidos como esquistossomos, as células T_H2 também estão envolvidas e, como resultado, os eosinófilos são proeminentes nas lesões. O reconhecimento do granuloma é importante para o diagnóstico porque é observado apenas em um número limitado de condições (Cap. 3).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

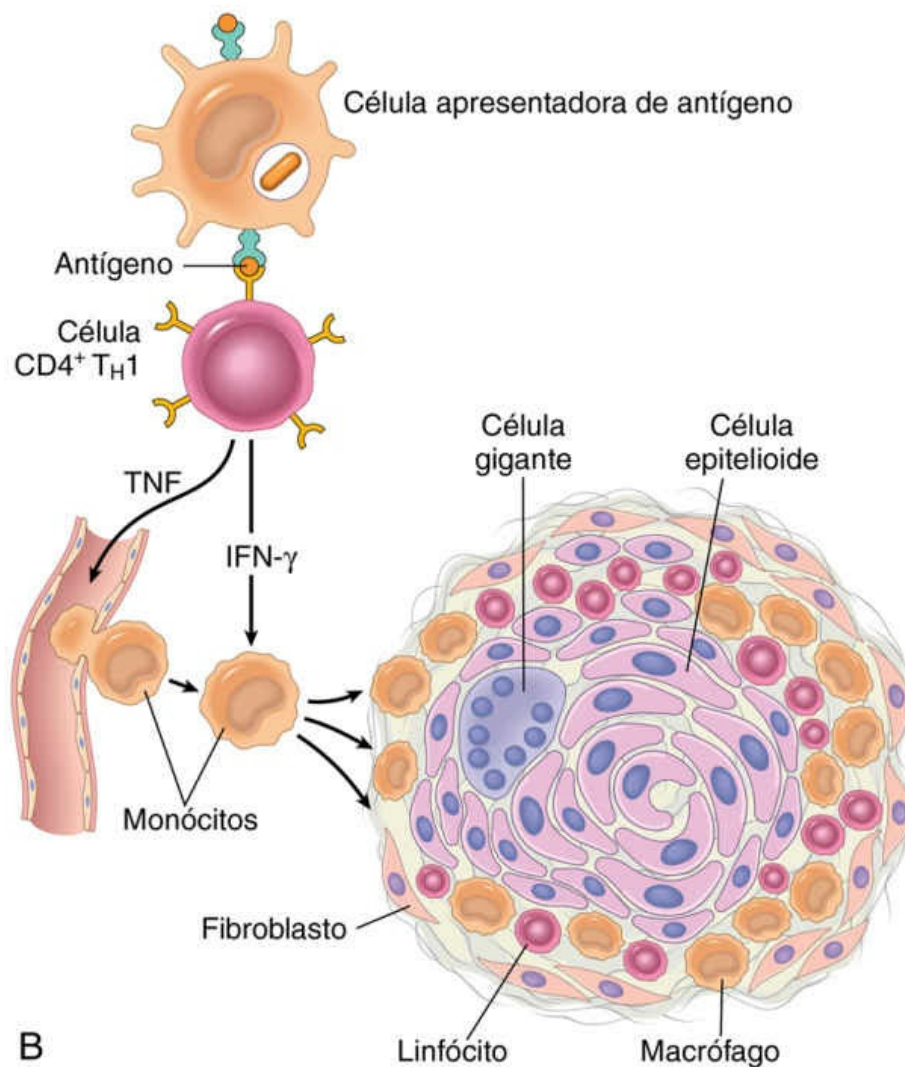
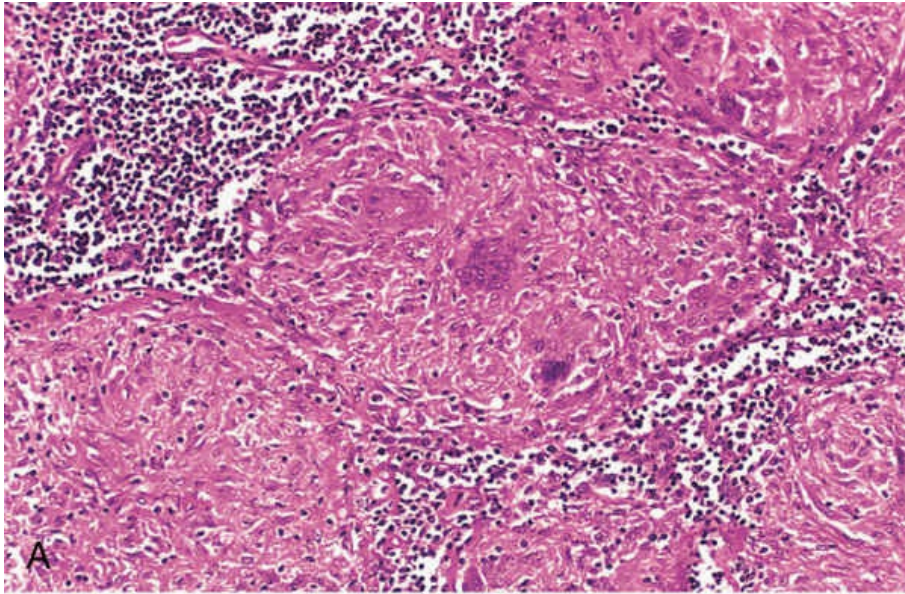



FIGURA 5.18 Inflamação granulomatosa. (A) Corte de um linfonodo exibindo vários granulomas, cada um composto por um agregado de células epitelioides e circundado por linfócitos. No centro do granuloma são observadas várias células gigantes multinucleadas. (B) Os eventos que dão origem à formação de granulomas nas reações de hipersensibilidade tipo IV, ilustrando o papel das citocinas T_H1. Em alguns distúrbios granulomatosos (p. ex., esquistossomose), as células T_H2 também contribuem para as lesões. O papel das células T_H17 na formação dos granulomas não está comprovado. (*A*, Cortesia do Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Meical School, Dallas, Texas.)

A *dermatite de contato* é um exemplo comum de lesão tecidual resultante de reações DTH. Pode ser causada pelo contato com urushiol, o componente antigênico da hera venenosa ou carvalho venenoso, e apresenta-se como uma dermatite vesiculosa. Acredita-se que, nessas reações, uma substância química ambiental se liga e modifica estruturalmente as autoproteínas, e os peptídeos derivados dessas proteínas modificadas são reconhecidos pelas células T e provocam a reação. O mesmo mecanismo é responsável por muitas *reações medicamentosas*, que estão entre as reações de hipersensibilidade mais comuns de humanos. O medicamento responsável (muitas vezes, um químico reativo) altera as autoproteínas, incluindo as moléculas de MHC, e esses neoantígenos são reconhecidos como estranhos pelas células T, levando à produção de citocinas e à inflamação. As reações medicamentosas muitas vezes se manifestam como erupções cutâneas.

A inflamação mediada pelas células T CD4+ é a base da lesão tecidual em muitas doenças autoimunes órgão-específicas e sistêmicas, como artrite reumatoide e esclerose múltipla, bem como doenças provavelmente causadas por reações descontroladas a comensais bacterianos, como doença inflamatória intestinal (Tabela 5.6).

Citotoxicidade Mediada por Células T CD8+

Neste tipo de reação mediada por células T, os CTLs CD8+ matam as células-alvo que expressam o antígeno. A destruição tecidual pelos CTLs pode ser um componente importante de algumas doenças

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mediadas por células T, como diabetes tipo 1. Os CTLs direcionados contra os antígenos de histocompatibilidade da superfície celular desempenham um papel importante na rejeição do enxerto, que é discutida mais adiante. Eles também desempenham um papel nas reações contra os vírus. Em uma célula infectada por vírus, os peptídeos virais são apresentados por moléculas MHC classe I, e o complexo MHC-antígeno é reconhecido pelo TCR dos linfócitos T CD8+. A morte das células infectadas causa eliminação da infecção, mas em alguns casos, é responsável pelo dano celular que acompanha a infecção (p. ex., na hepatite viral). As células T CD8+ também produzem citocinas, principalmente IFN-γ, e estão envolvidas nas reações inflamatórias semelhantes à DTH, especialmente após infecções virais e exposição a alguns agentes de contato sensibilizantes.

Resumo

Mecanismos das reações de hipersensibilidade mediadas por células

- *Inflamação mediada por citocinas*: as células T CD4+ são ativadas por exposição a um antígeno proteico e diferenciam-se em células efetoras T_H1 e T_H17. A exposição subsequente ao antígeno resulta na secreção de citocinas. O IFN-γ ativa os macrófagos para produzir substâncias que causam danos nos tecidos e promovem fibrose, e a IL-17 e outras citocinas recrutam leucócitos, promovendo a inflamação.
- A reação inflamatória clássica mediada por células T é a **hipersensibilidade do tipo tardio**. As reações crônicas de T_H1 associadas à ativação de macrófagos geralmente levam à formação de granulomas.
- *Citotoxicidade mediada por células T*: os linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTLs) específicos para um antígeno reconhecem células

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que expressam o antígeno-alvo e as eliminam. As células T CD8+ também secretam IFN-γ.

Agora que já descrevemos como o sistema imune pode causar danos teciduais, falaremos das doenças nas quais os mecanismos de controle normais falham. Os protótipos dessas doenças são os distúrbios autoimunes, que são resultado da falha na tolerância a autoantígenos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças autoimunes

A *autoimunidade* refere-se a reações imunes contra antígenos próprios (*self*). Estima-se que as doenças autoimunes afetem pelo menos 1% a 2% da população dos Estados Unidos. A evidência de que essas doenças são efetivamente o resultado de reações autoimunes é mais evidente para algumas do que para outras. Por exemplo, em muitos desses distúrbios, identificaram-se autoanticorpos de alta afinidade e, em alguns casos, esses anticorpos são conhecidos por causar anormalidades patológicas. Há também evidências crescentes da ativação de células T autorreativas patogênicas em algumas dessas doenças. Além disso, modelos experimentais provaram ser muito informativos, fornecendo provas circunstanciais que sustentam a etiologia autoimune. No entanto, é justo dizer que, para muitos distúrbios tradicionalmente classificados como autoimunes, a suspeita dessa etiologia não se comprova.

As doenças autoimunes podem ser *órgão-específicas*, nas quais as respostas imunes são direcionadas contra um órgão ou determinado tipo de célula que resulta em lesão tecidual localizada, ou *sistêmica*, caracterizada por lesões em vários órgãos (Tabela 5.7). Nas doenças sistêmicas causadas por imunocomplexos e autoanticorpos, as lesões afetam principalmente os tecidos conjuntivos e os vasos sanguíneos dos órgãos envolvidos. Portanto, essas doenças são, muitas vezes, denominadas *doenças vasculares do colágeno ou doenças do tecido conjuntivo*, mesmo que as reações imunológicas não sejam especificamente dirigidas contra constituintes do tecido conjuntivo ou vasos sanguíneos.

Tabela 5.7

Doenças Autoimunes

Órgão-específicas	Sistêmicas
Doenças Mediadas por Anticorpos	
Anemia hemolítica autoimune	Lúpus eritematoso sistêmico

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Trombocitopenia autoimune	
Gastrite atrófica autoimune da anemia perniciosa	
Miastenia grave	
Doença de Graves	
Síndrome de Goodpasture	
Doenças Mediadas por Células T*	
Diabetes melito tipo 1	Artrite reumatoide
Esclerose múltipla	Esclerose sistêmica (esclerodermia)† Síndrome de Sjögren†
Doenças Postuladas como de Origem Autoimune†	
Doenças Intestinais inflamatórias (doença de Crohn, colite ulcerativa)‡	
Cirrose biliar primária†	Poliarterite nodosa†
Hepatite autoimune (crônica ativa)	Miopatias inflamatórias†

* Uma atuação das células T vem sendo demostrada nessas alterações, mas anticorpos também podem estar envolvidos na lesão tecidual.

† Suspeita-se de uma base autoimune para essas desordens, mas as evidências que as sustentam não são fortes.

‡ Esses distúrbios podem ser resultantes de respostas imunes excessivas aos microrganismos entéricos comensais, autoimunidade ou uma combinação dos dois.

As pessoas normais não respondem (tolerantes) aos seus próprios (auto) antígenos e a autoimunidade é resultado da falha na autotolerância. Portanto, a compreensão da patogenia da autoimunidade requer familiaridade com os mecanismos de tolerância imune normais.

Tolerância Imunológica

A tolerância imunológica é um estado de ausência de resposta a um antígeno induzida pela exposição de linfócitos específicos a esse antígeno. A *autotolerância* refere-se à ausência de resposta imune aos próprios antígenos teciduais. Bilhões de diferentes receptores de antígenos são gerados aleatoriamente no desenvolvimento dos linfócitos T e linfócitos B, e não é surpreendente que, durante esse processo, produzam-se receptores capazes de reconhecer autoantígenos. Uma vez que esses antígenos não podem ser todos escondidos do sistema imune, deve haver um meio de eliminar ou controlar o autorreconhecimento dos linfócitos. Vários mecanismos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

funcionam em conjunto na seleção contrária à autorreatividade para, assim, prevenir reações imunes contra os próprios antígenos do corpo. Dois mecanismos amplos são reconhecidos: *tolerância central* e *tolerância periférica* (Fig. 5.19).

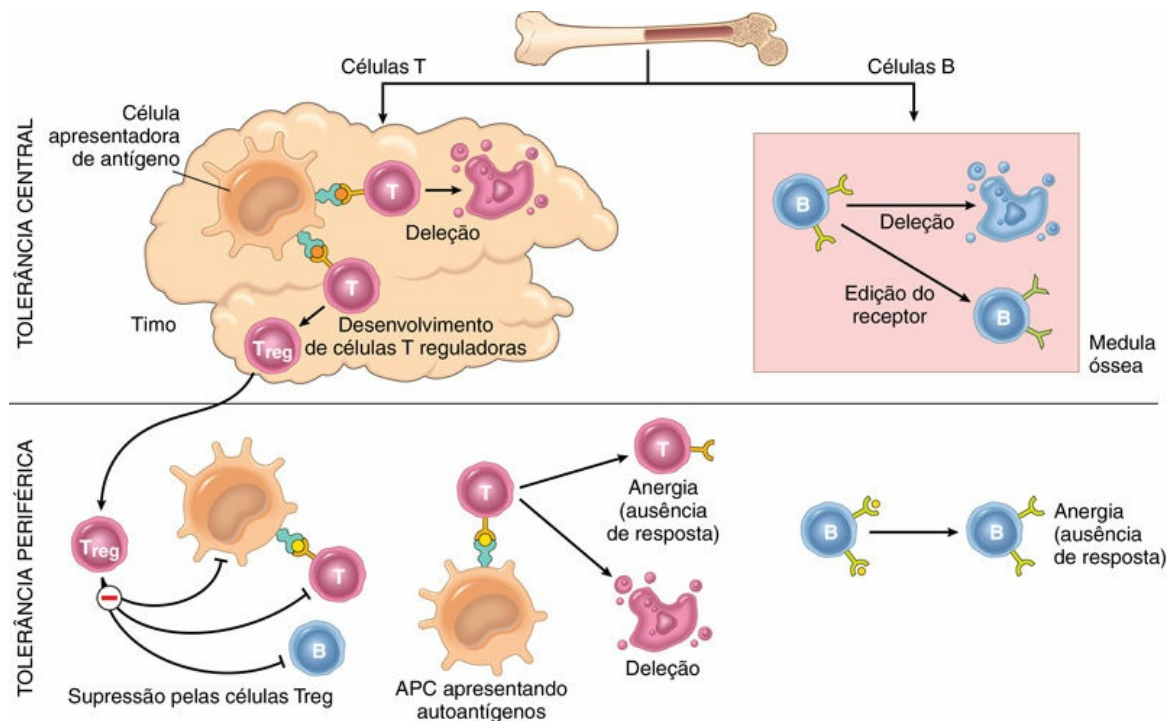



FIGURA 5.19 Mecanismos de tolerância imune a autoantígenos. Os principais mecanismos de autotolerância central e periférica nas células T e células B são ilustrados. *APC*, célula apresentadora de antígeno; *células Treg*, células T reguladoras.

Tolerância Central

O principal mecanismo da tolerância central é a deleção induzida pelo antígeno (morte) de linfócitos T e B autorreativos durante o seu amadurecimento nos órgãos linfoides centrais (primários) (timo, para as células T, e medula óssea, para as células B). No timo, muitos antígenos proteicos autólogos (*self*) são processados e apresentados pelas APCs tímicas. Qualquer célula T imatura que tenha contato com autoantígenos sofre apoptose (um processo chamado *deleção* ou *seleção negativa*), assim as células T que completam sua maturação não

******ebook converter DEMO Watermarks*******

apresentam células autorreativas. Um avanço recente e excitante foi a identificação da proteína chamada AIRE (um regulador autoimune) que estimula a expressão de alguns autoantígenos restritos aos tecidos periféricos no timo e, portanto, é crítico para a deleção de células T imaturas específicas para esses antígenos. Mutações no gene *AIRE* são responsáveis por uma poliendocrinopatia autoimune (Cap. 20). Nem todas as células T imaturas que entram em contato com autoantígenos no timo são deletadas. Algumas células T CD4+ sobrevivem e desenvolvem-se em células T reguladoras (ver mais adiante)

As células B imaturas que reconhecem autoantígenos com grande afinidade na medula óssea também podem morrer por apoptose. Algumas células B autorreativas podem escapar da eliminação, mas passam por um segundo rearranjo dos genes do receptor de antígenos, e passam a expressar novos receptores que não são mais autorreativos (um processo denominado *edição do receptor*).

A tolerância central, no entanto, é imperfeita. Nem todos os autoantígenos estão presentes no timo ou na medula óssea, e, portanto, os linfócitos que portam receptores para tais autoantígenos escapam para a periferia. Os linfócitos autorreativos que escapam da seleção negativa podem causar lesão tecidual a menos que sejam eliminados ou silenciados nos tecidos periféricos.

Tolerância Periférica

Vários mecanismos silenciam células T e B potencialmente autorreativas nos tecidos periféricos. Estes mecanismos são mais bem definidos para células T e incluem:

- *Anergia*. Este termo refere-se à inativação funcional (em vez da morte) de linfócitos, é induzida pelo encontro com antígenos sob certas condições. Como descrito anteriormente, a ativação das células T requer dois sinais: reconhecimento do antígeno peptídico associado a moléculas MHC nas APCs e um conjunto de segundos sinais coestimuladores (p. ex., moléculas B7) fornecidos pelas APCs. Se os sinais coestimuladores não forem acionados ou se um receptor

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inibitório na célula T (em vez do receptor coestimulador) estiver ligado quando a célula encontrar com o autoantígeno, a célula T torna-se anérgica e incapaz de responder ao antígeno. Como as moléculas coestimulatórias são expressas em níveis baixos ou ausentes nas APCs que apresentam autoantígenos, o encontro entre células T autorreativas e autoantígenos nos tecidos pode resultar em anergia.

Acredita-se que, se as células B maduras encontrarem um autoantígeno nos tecidos periféricos, especialmente na ausência de células T auxiliares específicas, essas células B se tornam incapazes de responder ao autoantígeno. Os linfócitos B também expressam receptores inibitórios que podem desempenhar um papel na limitação de sua ativação e na prevenção de respostas a autoantígenos.

- *Supressão por células T reguladoras*. Uma população de células T chamada *células T reguladoras* evita as reações imunes contra autoantígenos. As *células T reguladoras* desenvolvem-se principalmente no timo, mas também podem ser induzidas nos tecidos linfoides periféricos. As células T reguladoras mais bem definidas são células CD4+ que expressam níveis elevados de CD25, a cadeia α do receptor de IL-2 e um fator de transcrição da família *forkhead*, chamado FOXP3. Tanto IL-2 como FOXP3 são necessários para o desenvolvimento e manutenção de células T reguladoras CD4+ funcionais. As mutações no gene *FOXP3* resultam no desenvolvimento de autoimunidade grave em humanos e camundongos. Nos seres humanos, essas mutações são a causa de uma doença autoimune sistêmica chamada *IPEX* (um acrônimo para desregulação imune, polendocrinopatia, enteropatia, ligada ao X).

Os mecanismos pelos quais as células T reguladoras suprimem as respostas imunes ainda não foram totalmente definidos, mas sua atividade inibidora pode ser mediada em parte pela secreção de citocinas imunossupressoras, como IL-10 e TGF-β, que inibem a ativação dos linfócitos e as funções efetoras. As

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células T reguladoras também expressam CTLA-4, que pode se ligar a moléculas B7 nas APCs e reduzir sua capacidade de ativar células T via CD28.

- *Deleção por apoptose*. As células T que reconhecem autoantígenos podem receber sinais que promovem sua morte por apoptose. Foram propostos dois mecanismos de deleção de células T maduras, com base principalmente em estudos em camundongos. Postula-se que, quando as células T reconhecem autoantígenos, elas suprarregulam um membro pro-apoptótico da família Bcl-2 chamado Bim, que desencadeia a apoptose pela via mitocondrial (Cap. 2). Outro mecanismo de apoptose envolve o receptor de morte Fas (um membro da família de receptores TNF), que pode ser ativado pelo seu ligante coexpresso na mesma célula ou em células vizinhas. A importância desta via de autotolerância é ilustrada pela descoberta de que as mutações no gene *FAS* são responsáveis por uma doença autoimune chamada *síndrome linfoproliferativa autoimune* (ALPS), caracterizada por linfadenopatia e produção de autoanticorpos.
- Alguns autoantígenos estão ocultos (sequestrados) do sistema imune, porque os tecidos nos quais esses antígenos estão localizados não se comunicam com o sangue e a linfa. Como resultado, a menos que sejam liberados na circulação, esses antígenos não conseguem eliciar respostas imunes e são essencialmente ignorados pelo sistema imune. Acredita-se que este seja o caso de antígenos que só são encontrados nos testículos, nos olhos e no cérebro, que são denominados *sítios de privilégio imunológico* porque os antígenos localizados nesses locais tendem a estar protegidos do sistema imune. Se os antígenos forem liberados desses tecidos, por exemplo, como consequência de um trauma ou uma infecção, o resultado pode ser uma resposta imune que leva à inflamação tecidual prolongada e lesões. Este é o mecanismo postulado para uveíte e orquite pós-traumática.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Mecanismos de Autoimunidade: Princípios Gerais

Agora que resumimos os principais mecanismos de autotolerância, podemos questionar como esses mecanismos podem ser desregulados e originar a autoimunidade patológica.

Infelizmente, não há respostas simples para essa pergunta e as causas subjacentes à maioria das doenças autoimune permanecem indeterminadas. O melhor palpite é que **a quebra da autotolerância e o desenvolvimento da autoimunidade são resultantes de efeitos combinados dos genes de suscetibilidade, que influenciam a tolerância dos linfócitos e fatores ambientais, como infecções ou lesões nos tecidos, os quais alteram a apresentação e as respostas aos autoantígenos** (Fig. 5.20).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

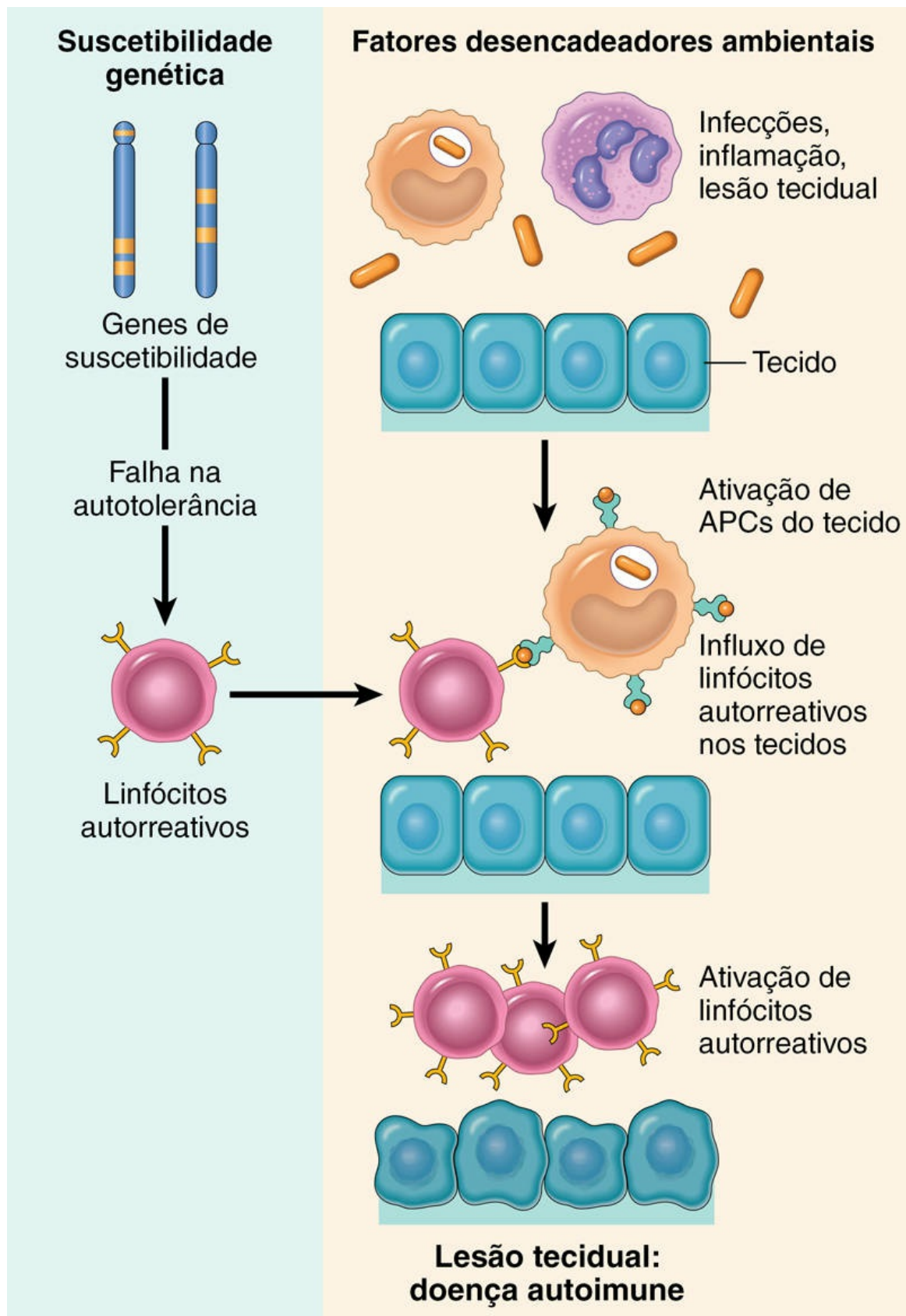



FIGURA 5.20 Patogenia da autoimunidade. A autoimunidade é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

resultante de múltiplos fatores, incluindo genes de suscetibilidade que podem interferir com a autotolerância e fatores ambientais (como infecções, lesões teciduais e inflamação) que promovem a entrada de linfócitos nos tecidos, ativação de linfócitos autorreativos e dano tecidual.

Fatores Genéticos na Autoimunidade

A maioria das doenças autoimunes são distúrbios multigênicos complexos. Há muitas evidências de que genes herdados têm um papel importante no desenvolvimento das doenças autoimunes.

- As doenças autoimunes tendem a ocorrer em famílias, e há maior incidência da mesma doença em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos.
- Várias doenças autoimunes estão ligadas ao *locus* HLA, especialmente os alelos da classe II (HLA-DR, HLA-DQ). A frequência de uma doença em indivíduos com um determinado alelo particular comparado àqueles que não herdam esse alelo é determinada pela *razão de probabilidade (odds ratio)* (Tabela 5.8). A razão de probabilidade varia de 3 a 4 para artrite reumatoide (RA) e o HLA-DR4, a 100 ou mais para espondilite anquilosante e HLA-B27. No entanto, ainda não foi esclarecido como os genes do *MHC* influenciam o desenvolvimento da autoimunidade. Notavelmente, a maioria dos indivíduos com um alelo *MHC* relacionado com a suscetibilidade nunca desenvolve a doença e, inversamente, indivíduos sem o gene *MHC* relevante podem desenvolvê-la. A expressão de um gene *MHC* particular é, portanto, uma única variável que contribui para a autoimunidade.
- Estudos de associação genômica ampla (GWAS) e estudos de ligação (*linkage*) em famílias estão revelando a existência de muitos polimorfismos genéticos associados a diferentes doenças autoimunes (Tabela 5.9). Algumas dessas variantes genéticas são específicas para uma doença, mas muitas das associações são observadas em múltiplos distúrbios,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sugerindo que elas afetam os mecanismos gerais da regulação imune e da autotolerância. No entanto, o mecanismo pelo qual a maioria dessas variantes genéticas contribui para doenças autoimunes específicas não está estabelecido.

Tabela 5.8

Associação entre os Alelos do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) com as Doenças Autoimunes

Doença	Alelo HLA	Razão de Probabilidade[†]
Artrite reumatoide (Anticorpo anti-CCP positivo)[‡]	DRB1, alelo 1 EC[¶] DRB1, alelo 2 EC	4 12
Diabetes melito tipo 1	DRBI*0301-DQAI*0501- DQBI*0201 haplótipo DRBI*0401-DQAI*0301- DQBI*0302 haplótipo DRBI*0301/0401-haplótipo heterozigoto	4 8 35
Esclerose múltipla	DRB1*1501	3
Lúpus eritematoso sistêmico	DRB1*0301 DRB1*1501	2 1,3
Espondilite anquilosante	B*27 (principalmente B*2705 e B*2702)	100–200
Doença celíaca	DQA1*0501-DQB1*0201 haplótipo	7

Cortesia do Dr. Michelle Fernando, Imperial College London.

[†] A razão de probabilidade (*odds ratio*) reflete o valor aproximado do aumento do risco da doença associada à hereditariedade de determinado alelo HLA. Dados referentes à população europeia.

[‡] Anticorpos anti-CCP direcionados contra peptídeos citrulinados cíclicos. Dados referentes a pacientes que apresentaram teste positivo para esses anticorpos séricos.

[¶] EC refere-se ao *epítopo compartilhado*, assim chamado porque os alelos de suscetibilidade mapeiam uma região da proteína DRB1 (posições 70-74). A proteína DRB1 é o produto da cadeia β da molécula HLA DR.

Tabela 5.9

Variantes de Genes não HLA Selecionados Associados a Doenças Autoimunes

Suposto Gene Envolvido	Doenças	Funções Postuladas das Proteínas Codificadas e Papel das Mutações/Polimorfismos nas Doenças
Genes Envolvidos na Regulação Imune		

******ebook converter DEMO Watermarks*******

PTPN22	RA, DT1, DII	Proteína tirosina fosfatase, pode afetar a sinalização de linfócitos e alterar negativamente a seleção ou ativação das células T autorreativas
IL23R	DII, PS, EA	Receptor para T_H17 induzido por citocina IL-23; pode alterar a diferenciação das células T CD4+ em células efetoras patogênicas T_H17
CTLA4	DT1, AR	Inibição da resposta das células T de interrupção da ativação e promoção da atividade das células T reguladoras; pode interferir na autotolerância
IL2RA	EM, DT1	Cadeia α do receptor de IL-2, que é um fator de crescimento e de sobrevivência das células T ativadas e reguladoras; pode afetar o desenvolvimento das células efetoras e/ ou regulação das respostas imunes
Genes Envolvidos na Resposta Imune a Microrganismos		
NOD2	DII	Sensor citoplasmático de bactérias expresso nas células de Paneth e outras células epiteliais intestinais; pode controlar a resistência das bactérias intestinais comensais
ATG16	DII	Envolvida na autofagia; possível papel na defesa contra microrganismos e manutenção das funções das barreiras epiteliais
IRF5, IFIH1	LES	Papel na produção do IFN tipo 1, o IFN tipo 1 está envolvido na patogenia do LES (ver texto)

Adaptado de Zenewicz LA, Abraham C, Flavell RA, et al: Unraveling the genetics of autoimmunity, Cell 140:791, 2010.

EA, espondilite anquilosante; DII, doença intestinal inflamatória; IFN, interferon; EM, esclerose múltipla; PS, psoríase; AR, artrite reumatoide; LES, lúpus eritematoso sistêmico; DT1, diabetes tipo I.

A provável ligação desses genes com várias doenças autoimunes foi definida por estudos de associação genômica ampla (GWAS) e outros métodos para estudar polimorfismos associados a doenças.

Papel das Infecções, Lesões Teciduais e Outros Fatores Ambientais

Vários microrganismos, incluindo bactérias, micoplasmas e vírus foram descritos como desencadeadores de autoimunidade. Os microrganismos podem induzir reações autoimunes por meio de vários mecanismos (Fig. 5.21):

- Infecções microbianas com inflamação e necrose tecidual resultantes podem estimular a expressão de moléculas coestimulatórias nas APCs do tecido, favorecendo assim a quebra da tolerância das células T e subsequente ativação das células T.
- Os vírus e outros microrganismos podem compartilhar epítopos de reação cruzada com autoantígenos e, como resultado, as respostas induzidas pelos microrganismos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

podem se estender aos tecidos próprios, um fenômeno chamado *mimetismo molecular*. O melhor exemplo de uma reação cruzada imunológica patogênica é a doença cardíaca reumática, na qual uma resposta de anticorpos contra estreptococos apresenta reação cruzada com os antígenos cardíacos. Não se sabe se o mimetismo tem um papel em doenças autoimunes mais comuns.

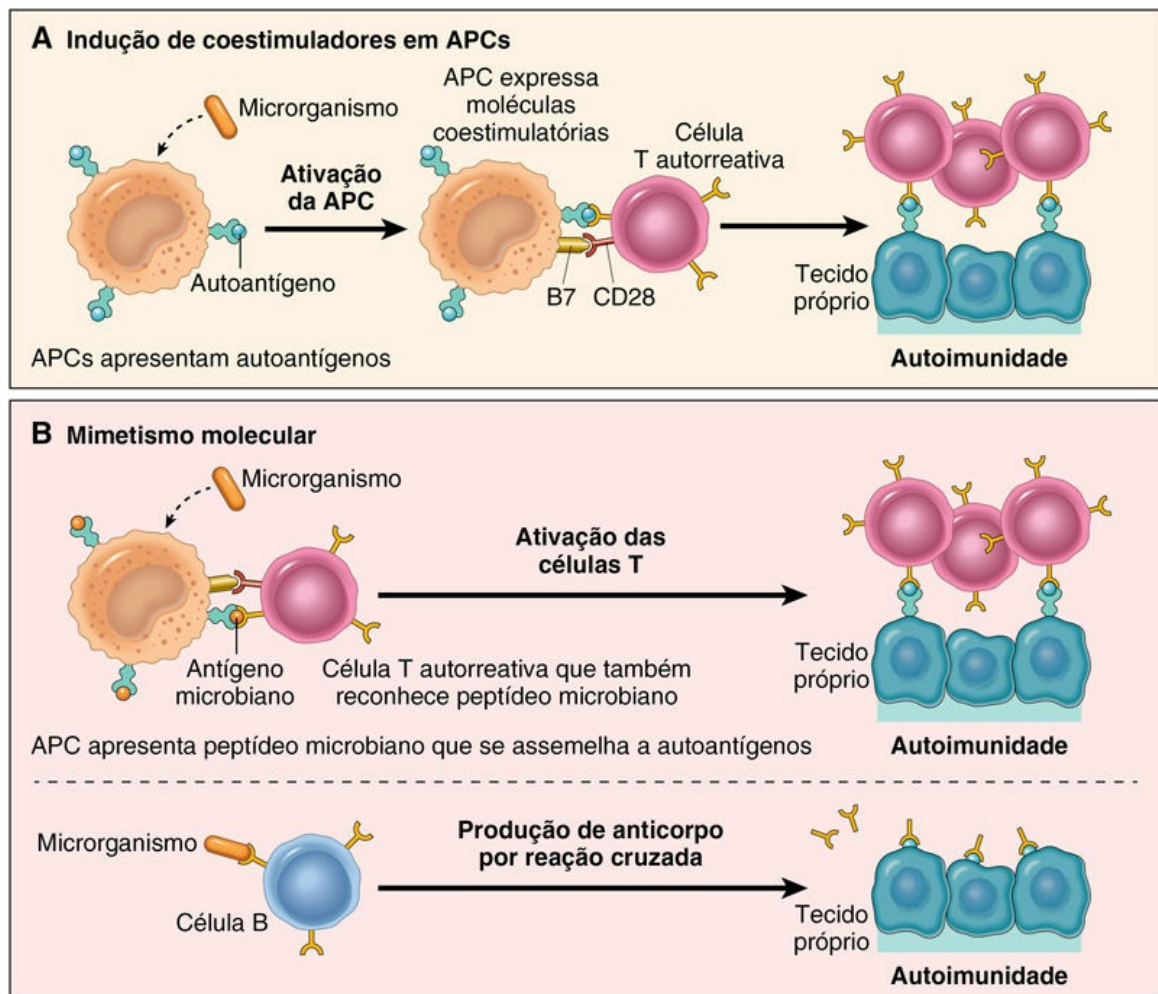



FIGURA 5.21 Função postulada de infecções na autoimunidade. As infecções podem promover a ativação de linfócitos autorreativos induzindo a expressão de coestimuladores (A), ou os antígenos microbianos podem mimetizar autoantígenos e ativar linfócitos autorreativos como uma reação cruzada (B).

Recentemente, tem havido grande interesse na teoria de que o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desenvolvimento da autoimunidade é influenciado pelo *microbioma* (coleção diversa de microrganismos comensais que vivem conosco em uma relação simbiótica) normal do intestino e da pele. É possível que diferentes microrganismos comensais afetem proporções relativas de células T efetoras e reguladoras e configurem a resposta do hospedeiro em direção à ativação aberrante ou evitando-a. No entanto, ainda não está claro quais microrganismos contribuiriam para doenças específicas nos seres humanos, ou se o microbioma pode ser manipulado para prevenir ou tratar esses distúrbios.

Além da complexidade da ligação entre microrganismos e autoimunidade, observações recentes sugerem que as infecções, paradoxalmente, protegem os indivíduos de algumas doenças autoimunes, principalmente diabetes tipo 1, esclerose múltipla e doença de Crohn. Os possíveis mecanismos subjacentes a este efeito ainda não foram bem compreendidos.

Além das infecções, a apresentação de antígenos teciduais também pode ser alterada por vários fatores ambientais. Conforme discutido mais adiante, a *radiação ultravioleta (UV)* causa morte celular e pode levar à exposição de antígenos nucleares, que suscitam respostas imunes patológicas no lúpus; este mecanismo é a explicação proposta para a associação da exacerbação do lúpus na exposição à luz solar. O *tabagismo* é um fator de risco para artrite reumatoide, talvez porque cause modificação química de autoantígenos. A lesão tecidual local por qualquer motivo pode levar à liberação de autoantígenos e respostas autoimunes.

Finalmente, existe um forte *viés de gênero* na autoimunidade, sendo muitas dessas doenças mais comuns nas mulheres do que nos homens. Os mecanismos de base não estão bem esclarecidos, mas pode envolver efeitos hormonais e outros fatores.

Uma resposta autoimune pode por si só promover um novo ataque autoimune. Lesões teciduais causadas por uma resposta autoimune ou qualquer outra causa podem levar à exposição de epítopos antigênicos, anteriormente ocultos, mas que são apresentados às células T de forma imunogênica. A ativação dessas células T autorreativas é chamada *espalhamento de epítopos*, porque a resposta

******ebook converter DEMO Watermarks*******

imune se espalha para epítopos que não haviam sido reconhecidos inicialmente. Este é um dos mecanismos que pode contribuir para a cronicidade das doenças autoimunes.

Resumo

Tolerância imunológica e autoimunidade

- A tolerância (ausência de resposta) a autoantígenos é uma propriedade fundamental do sistema imune, e a quebra da tolerância é a base das doenças autoimunes.
    - *Tolerância central*: linfócitos T e B imaturos que reconhecem autoantígenos nos órgãos linfoides centrais (primários) sofrem apoptose; na linhagem de células B, alguns dos linfócitos autorreativos trocam seus receptores por novos que não são autorreativos.
    - *Tolerância periférica*: linfócitos maduros que reconhecem autoantígenos nos tecidos periféricos são funcionalmente inativados (anergia), suprimidos pelos linfócitos T reguladores ou mortos por apoptose.
- Os fatores que levam à falha da autotolerância e ao desenvolvimento de doenças autoimunes incluem: (1) herdar genes de suscetibilidade que podem interferir em diferentes vias de tolerância e (2) infecções e lesões teciduais que podem expor autoantígenos ou ativar APCs e linfócitos nos tecidos.

Após termos discutido os princípios gerais da tolerância e autoimunidade, vamos prosseguir com a discussão de algumas das doenças autoimunes mais comuns e importantes. Embora cada doença seja discutida separadamente, é evidente que há uma superposição considerável de suas manifestações clínicas e morfológicas, bem como a patogenia subjacente. Apenas as doenças autoimunes sistêmicas são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

abordadas neste capítulo; as doenças autoimunes que afetam um único sistema ou órgão são mais apropriadamente abordadas nos capítulos que tratam desses órgãos.

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que afeta diversos órgãos, caracterizada pelo desenvolvimento de vários autoanticorpos, particularmente anticorpos antinucleares (ANAs), cujas lesões são causadas pela deposição de imunocomplexos e ligação de anticorpos a várias células e tecidos. As lesões na pele, articulações, rins e membranas serosas são mais proeminentes, mas praticamente todos os órgãos do corpo podem ser afetados. A apresentação do LES é tão variável que um conjunto complexo de critérios para este transtorno foi proposto para ajudar os clínicos, e para o planejamento e avaliação dos ensaios clínicos (Tabela 5.10). No entanto, a doença é muito heterogênea e qualquer paciente pode apresentar inúmeras características. O LES é uma doença bastante comum, com uma prevalência que pode chegar a 400 por 100.000 pessoas em certas populações. Embora a apresentação do LES geralmente ocorra em torno dos 20 ou 30 anos, pode manifestar-se em qualquer idade, mesmo na primeira infância. De forma semelhante a muitas doenças autoimunes, o LES atinge predominantemente as mulheres, com uma relação de 9:1, e na faixa etária reprodutiva entre 17 a 55 anos. Em comparação, a proporção entre mulheres e homens é de apenas 2: 1 quando a doença ocorre na infância ou após os 65 anos de idade. A prevalência da doença é 2 a 3 vezes maior em afrodescendentes e hispânicos do que em caucasianos.

Tabela 5.10

Critérios Revisados para Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico*

Critério	Definição
Lúpus cutâneo agudo	Erupção malar (eritema fixo, plano ou elevado, acima das eminências malares), fotossensibilidade
Lúpus cutâneo crônico	Erupção discoide: placas eritematosas elevadas com escamas ceratóticas aderentes e obstrução folicular

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Alopecia não cicatrizante	Adelgaçamento difuso ou fragilidade capilar na ausência de outras causas
Úlceras bucais ou nasais	Úlceras bucais ou nasofaríngeas, em geral indolores
Doença articular	Sinovite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada pela sensibilidade, edema ou efusão
Serosite	Pleurite (dor pleurítica, atrito pleural ou evidência de efusão pleural), pericardite
Distúrbio renal	Proteinúria persistente >0,5 g/24 horas, ou cilindros hemáticos
Distúrbio neurológico	Convulsões, psicose, mielite ou neuropatia, na ausência de causas medicamentosas ou outras causas conhecidas
Anemia hemolítica	Anemia hemolítica
Leucopenia ou linfopenia	Leucopenia — <4,0 x 10^9 cel/L (4.000 cel/mm^3) em duas ou mais ocasiões, ou Linfopenia — <1,5 x 10^9 cel/L (1.500 cel/mm^3) em duas ou mais ocasiões
Trombocitopenia	Trombocitopenia — <100 x 10^9 cel/L (100 x 10^3/mm^3) na ausência de causas medicamentosas ou outras ocasiões
Critérios Imunológicos	
Anticorpo antinuclear (ANA)	Título anormal do anticorpo antinuclear por imunofluorescência
Anticorpo Anti-dsDNA	Título anormal
Anticorpo Anti-Sm	Presença de anticorpo para antígeno nuclear Sm
Anticorpo antifosfolipídico	Achado positivo de anticorpos antifosfolipídicos com base em (1) nível sérico anormal de anticorpos anticardiolipina IgG ou IgM, (2) teste positivo para anticoagulante lúpico usando um teste padrão ou (3) teste sorológico falso positivo para sífilis conhecido por ser positivo por pelo menos 6 meses e confirmado por imobilização negativa de *Treponema pallidum* ou teste de absorção de anticorpo treponêmico fluorescente
Complemento baixo	Baixo C3, C4 ou CH50
Teste de Coombs direto	Ensaio para anticorpos anti-hemácia, na ausência de anemia hemolítica clinicamente evidente

Modificado de Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 64:2677, 2012.

* Esta classificação foi inicialmente proposta em 1997 pelo *American College of Rheumatology* com o objetivo de identificar pacientes em estudos clínicos. Foi atualizada em 2012 pelo *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*. Um paciente é classificado como tendo LES se quatro dos critérios clínicos e imunológicos estiverem presentes em qualquer momento (não necessariamente concomitantemente), incluindo pelo menos um critério clínico e um único imunológico. Alguns detalhes foram omitidos da tabela.

Espectro de Autoanticorpos no LES

A característica marcante do LES é a produção de autoanticorpos. Alguns anticorpos reconhecem componentes nucleares e citoplasmáticos, enquanto outros são direcionados contra antígenos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da superfície celular de hemácias. Além do seu valor no diagnóstico e manejo dos pacientes com LES, esses autoanticorpos têm relevante significado patogênico, como, por exemplo, na glomerulonefrite mediada por imunocomplexo, tão típica dessa doença. Os autoanticorpos também são encontrados em outras doenças autoimunes, muitas das quais tendem a estar associadas a tipos específicos de autoanticorpos (Tabela 5.11).

Tabela 5.11

Autoanticorpos em Doenças Autoimunes Sistêmicas

Doença	Especificidade do Autoanticorpo	% Positivo	Doenças Associadas
Lúpus eritematoso sistêmico (LES)	DNA fita dupla	40-60	Nefrite; específica para LES
	U1-RNP	30-40	
	Antígeno Smith (Sm) (proteína central de pequenas partículas RNP)	20-30	Específica para LES
	Nucleoproteína Ro (SS-A)	30-50	Bloqueio cardíaco congênito; lúpus neonatal
	Complexos de fosfolipídeos- proteína (anti-PL)	30-40	Síndrome anti-fosfolipídica (em ~10% dos pacientes com LES)
	Múltiplos antígenos nucleares ("ANAs genéricos")	95-100	Encontrado em outras doenças autoimunes, inespecífico
Esclerose sistêmica	DNA topoisomerase 1	30-70	Doença cutânea difusa, doença pulmonar; específica para esclerose sistêmica
	Proteínas centroméricas (CENPs) A, B, C	20-40	Limitada a doença cutânea, perda digital isquêmica, hipertensão pulmonar
	RNA polimerase III	15-20	Início agudo, crise renal de esclerodermia, câncer
Síndrome de Sjögren	Ro/SS-A	75	Mais sensível
	La/SS-B	50	Mais específico
Miosite autoimune	Histidil aminoacil-tRNA sintetase, Jo1	25	Doença pulmonar intersticial, fenômeno de Raynaud
	Antígeno nuclear Mi-2	5-10	Dermatomiosite, erupção cutânea
	MDA5 (receptor citoplasmático para RNA viral)	20-35 (japoneses)	Lesões cutâneas vasculares, doença pulmonar intersticial
	Proteína nuclear TIF1 γ	15-20	Dermatomiosite, câncer
Artrite reumatoide	CCP (peptídeos citrulinados cíclicos); várias proteínas citrulinadas	60-80	Específica para artrite reumatoide
	Fator reumatoide	60-70	Inespecífico

Tabela compilada com o auxílio do Dr. Antony Rosen, Johns Hopkins University e Dr. Andrew Gross, University of California San Francisco.

Os anticorpos antinucleares "genéricos" (ANAs), que podem reagir contra muitos antígenos nucleares, são positivos em uma grande fração de pacientes com LES, mas também são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

positivos em outras doenças autoimunes. *% positivo* refere-se ao percentual aproximado de pacientes com teste positivo para cada anticorpo.

Anticorpos Antinucleares

ANAs (*anti-nuclear antibodies* – anticorpos antinucleares) podem ser agrupados em quatro categorias: (1) anticorpos contra DNA; (2) anticorpos contra histonas; (3) anticorpos contra proteínas não histonas ligadas ao RNA; e (4) anticorpos contra antígenos nucleolares. O método mais utilizado para a detecção de ANAs é a imunofluorescência indireta, que pode identificar anticorpos que se ligam a vários antígenos nucleares, incluindo DNA, RNA e proteínas (coletivamente chamados *ANAs genéricos*). O padrão de fluorescência nuclear sugere o tipo de anticorpo presente no soro do paciente. Vários padrões básicos são reconhecidos (Fig. 5.22):

- Um padrão de *coloração homogênea* ou *difusa* geralmente reflete a presença de anticorpos contra cromatina, histonas e, ocasionalmente, DNA de cadeia dupla.
- Um *padrão* de *coloração periférica ou em aro* é, na maioria das vezes, indicativo de anticorpos para DNA de cadeia dupla e às vezes para proteínas do envelope nuclear.
- Um padrão *centromérico* é indicativo de anticorpos específicos para centrômeros. Este padrão frequentemente é observado em pacientes com esclerose sistêmica.
- Um *padrão pontilhado* refere-se à presença de pontos uniformes ou de tamanho variável. Este é um dos padrões de fluorescência mais comumente observados e, portanto, o menos específico. Ele reflete a presença de anticorpos contra constituintes nucleares não DNA, como antígenos Sm, ribonucleoproteína e antígenos reativos SS-A e SS-B.
- Um padrão *nucleolar* refere-se à presença de alguns pontos discretos de fluorescência dentro do núcleo e representa anticorpos contra RNA. Este padrão é relatado com maior frequência em pacientes com esclerose sistêmica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

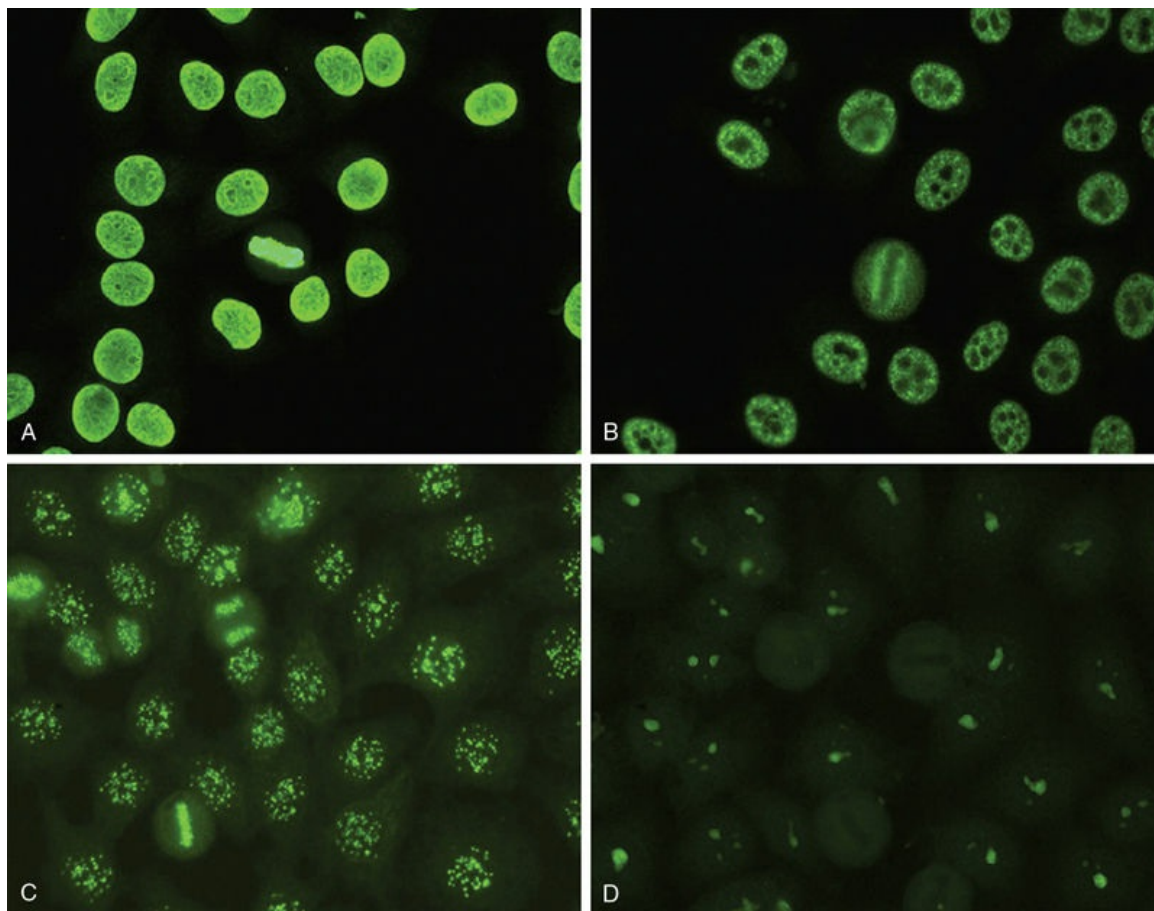



FIGURA 5.22 Padrões de coloração de anticorpos antinucleares. (A) A coloração homogênea ou difusa dos núcleos é típica de anticorpos reativos para dsDNA, nucleossomos e histonas, e é comum no LES. (B) O padrão pontilhado é observado na presença de anticorpos contra vários antígenos nucleares, incluindo Sm e RNPs. (C) O padrão de coloração de anticorpos anticentrômero é observado em alguns casos de esclerose sistêmica, síndrome de Sjögren e outras doenças. (D) O padrão nucleolar é típico de anticorpos contra proteínas nucleolares. (De Wiik AS, Høier-Madsen M, Forslid J, et al: Antinuclear antibodies: a contemporary nomenclature using Hep-2 cells. J. Autoimm 35:276, 2010.)

Os padrões de fluorescência não são absolutamente específicos para um tipo de anticorpo, e como muitos autoanticorpos podem estar presentes, combinações de padrões são frequentes. Estão sendo realizadas tentativas para substituir ensaios microscópicos por ensaios quantitativos para anticorpos contra antígenos nucleares específicos e outros. De fato, os anticorpos contra o DNA de cadeia dupla e o chamado “antígeno Smith (Sm)” podem ser detectados por ensaios quantitativos e são praticamente diagnósticos de LES. No entanto, o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

padrão de coloração tem valor diagnóstico e o teste permanece em uso.

Outros Autoanticorpos

Além dos ANAs, os pacientes com lúpus apresentam uma série de outros autoanticorpos. Alguns são direcionados contra células sanguíneas, como hemácias, plaquetas e linfócitos. *Anticorpos antifosfolipídeos* estão presentes em 30% a 40% dos pacientes com lúpus. Eles são direcionados contra epítopos de várias proteínas plasmáticas que são reveladas quando as proteínas estão complexadas aos fosfolipídeos. Os anticorpos contra o complexo fosfolipídeo-β_2-glicoproteína também se ligam ao antígeno cardiolipina, utilizado na sorologia para sífilis e, portanto, pacientes com lúpus podem apresentar um resultado de teste falso positivo para sífilis. Como esses anticorpos se ligam aos fosfolipídeos, eles podem prolongar o tempo parcial de tromboplastina, um teste de coagulação *in vitro* que requer fosfolipídeos. Portanto, estes anticorpos são algumas vezes denominados *anticoagulante lúpico*. Apesar do atraso na coagulação *in vitro*, os pacientes com anticorpos antifosfolipídeos apresentam complicações relacionadas com a coagulação excessiva (um estado hipercoagulável), como a trombose (Cap. 4).

Patogenia

O defeito fundamental no LES é a falha dos mecanismos que mantêm a autotolerância. Embora a causa dessa falha da autotolerância ainda permaneça desconhecida, sabe-se que fatores genéticos e ambientais desempenham um papel no desenvolvimento da maioria das doenças autoimunes.

Fatores Genéticos

Muitas linhas de evidência sustentam uma predisposição genética ao LES.

- *Associação familiar*. Os membros da família apresentam maior

******ebook converter DEMO Watermarks*******

risco de desenvolvimento do LES, e até 20% de parentes do primeiro grau não afetados apresentam autoanticorpos. Existe uma maior taxa de concordância em gêmeos monozigóticos (25%) do que em gêmeos dizigóticos (1%-3%).

- *Associação HLA*. A razão de probabilidade (*odds ratio*) de desenvolvimento da doença para pessoas com HLA-DR2 ou HLA-DR3 é de 2 a 3, e se ambos os haplótipos estiverem presentes, o risco é de cerca de 5.
- *Outros genes*. Deficiências genéticas das proteínas da via clássica do complemento, especialmente C1q, C2 ou C4, são observadas em cerca de 10% dos pacientes com LES. As deficiências do complemento podem resultar em eliminação defeituosa de imunocomplexos e células apoptóticas e falha na tolerância das células B. Um polimorfismo no receptor inibidor de Fc, FcγRIIb, foi descrito em alguns pacientes; isso pode contribuir para o controle inadequado da ativação das células B. Outros genes foram descritos em estudos de associação genômica ampla, mas a contribuição desses genes no desenvolvimento da doença ainda não está clara.

Fatores Ambientais

Há muitas indicações de que fatores ambientais também estão envolvidos na patogenia do LES.

- A exposição à luz UV exacerba a doença em muitos indivíduos. A radiação UV pode induzir apoptose e também pode alterar o DNA e torná-lo imunogênico, talvez aumentando o seu reconhecimento pelos TLRs. Além disso, a luz UV pode modular a resposta imune, por exemplo, estimulando os ceratinócitos a produzirem IL-1, uma citocina que promove inflamação.
- O viés de gênero do LES é em parte atribuído a ações de hormônios sexuais e parcialmente relacionado com genes no cromossomo X, independentemente dos efeitos hormonais.
- Fármacos como hidralazina, procainamida e D-penicilamina

******ebook converter DEMO Watermarks*******

podem induzir um distúrbio semelhante ao LES.

Fatores Imunológicos

Estudos recentes em modelos animais e pacientes revelaram várias aberrações imunológicas que, em conjunto, podem resultar na ativação persistente e não controlada de linfócitos autorreativos.

- A falha na autotolerância nas células B é resultante da eliminação defeituosa de células B autorreativas na medula óssea ou defeitos nos mecanismos de tolerância periférica.
- As células T auxiliares CD4+ específicas para antígenos nucleossomais também escapam da tolerância e contribuem para a produção de autoanticorpos patogênicos de alta afinidade. Os autoanticorpos no LES exibem características de anticorpos dependentes de células T produzidos em centros germinativos. Nesse sentido, um número crescente de células T auxiliares foliculares tem sido detectado no sangue de pacientes com LES.
- Interferons tipo I. As células sanguíneas mostram uma evidente assinatura molecular que indica exposição ao interferon-α (IFN-α), um interferon tipo I que é produzido principalmente por DC plasmocitoides. Alguns estudos mostraram que tais células, dos pacientes com LES, produzem quantidades anormalmente grandes de IFN-α.
- Sinais TLR. Estudos em modelos animais mostraram que os TLRs que reconhecem o DNA e o RNA, principalmente o TLR9 que reconhece DNA o e o TLR7 que reconhece RNA, produzem sinais que ativam células B específicas para antígenos nucleares próprios.
- Outras citocinas que podem ter envolvimento na ativação das células B não reguladas incluem o membro BAFF da família do TNF, que promove a sobrevivência das células B. Em alguns pacientes e em modelos animais, o aumento da produção de BAFF foi descrito e isso levou ao modesto sucesso de um anticorpo que bloqueia BAFF como terapia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para o LES.

Modelo de Patogenia do LES

Está claro a partir desta discussão que as anormalidades imunes no LES —documentadas e postuladas — são variadas e complexas. No entanto, uma tentativa pode ser feita para sintetizar resultados de estudos humanos e modelos animais em um modelo hipotético da patogenia do LES (Fig. 5.23). A radiação UV e outros agressores ambientais levam à apoptose das células. A remoção inadequada dos núcleos dessas células resulta em uma grande carga de antígenos nucleares. Anormalidades subjacentes nos linfócitos B e nos linfócitos T são responsáveis pela tolerância defeituosa, porque os linfócitos autorreativos sobrevivem e permanecem funcionais. Esses linfócitos são estimulados por autoantígenos nucleares e anticorpos são produzidos contra os antígenos. Complexos formados por antígenos e anticorpos se ligam aos receptores Fc nas células B e células dendríticas, e podem ser internalizados. Os componentes de ácido nucleico se ligam aos TLRs e estimulam as células B a produzir mais autoanticorpos. O estímulo do TLR também ativa células dendríticas a produzir interferons e outras citocinas, que melhoram a resposta imune e causam mais apoptose. O resultado é um ciclo de liberação de antígeno e ativação imune, resultando na produção de autoanticorpos de alta afinidade.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

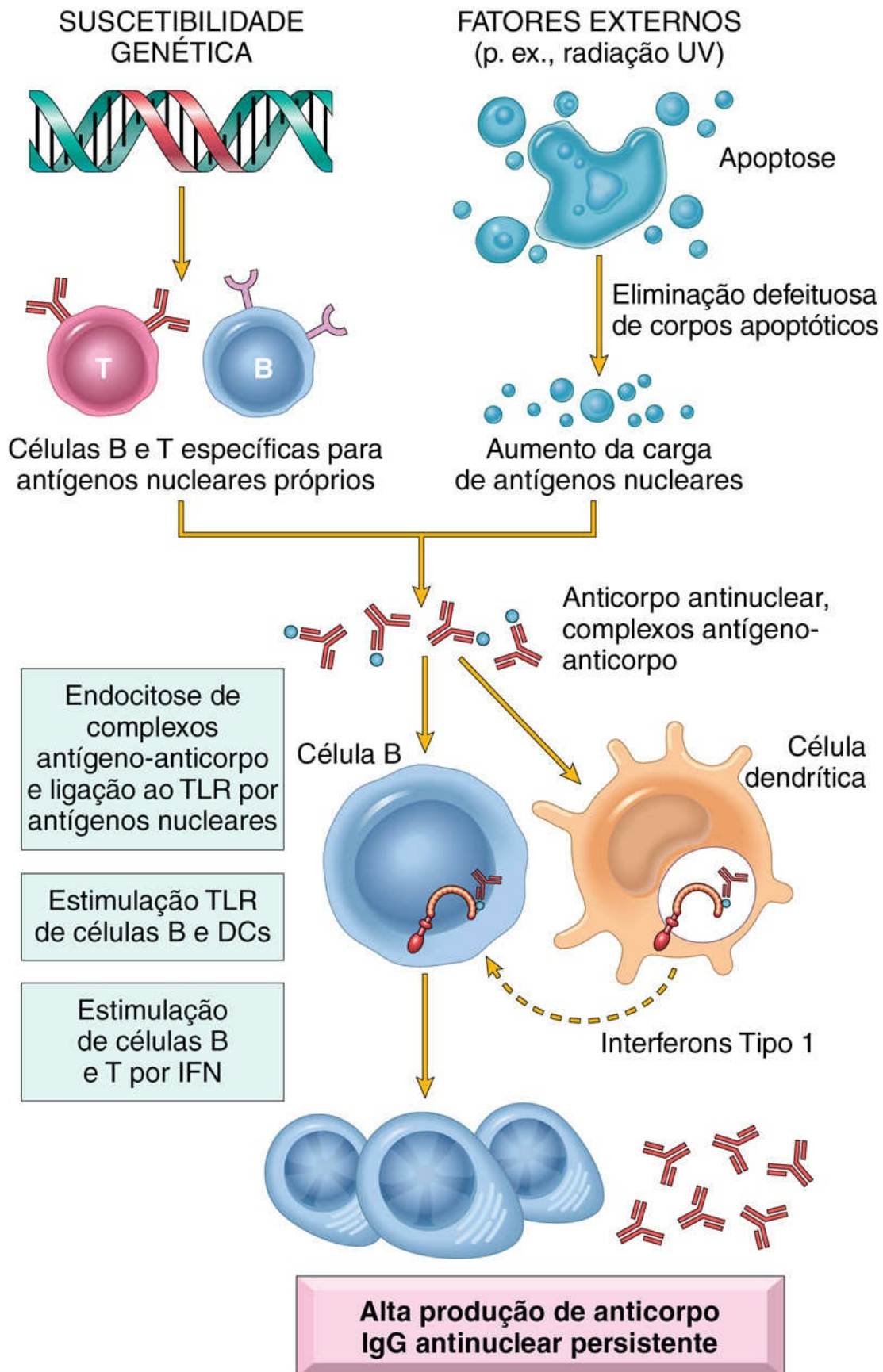



FIGURA 5.23 Modelo da patogenia do lúpus eritematoso sistêmico. Neste modelo hipotético, os genes de suscetibilidade interferem na manutenção da autotolerância e os fatores desencadeadores externos levam à persistência de antígenos nucleares. O resultado é uma resposta de anticorpos contra antígenos nucleares próprios, que é amplificada pela ação de ácidos nucleicos nas células dendríticas (DCs) e células B, e a produção de interferons tipo I. *TLRs*, receptores tipo Toll.

Mecanismos de Lesão nos Tecidos

Diferentes autoanticorpos são a causa da maioria das lesões do LES.

- **A maioria das lesões sistêmicas é causada por imunocomplexos (hipersensibilidade tipo III).** Os complexos anti-DNA-DNA podem ser detectados nos glomérulos e vasos sanguíneos pequenos. Baixos níveis de complemento sérico (secundário ao consumo de proteínas do complemento) e depósitos granulares de complemento e imunoglobulinas nos glomérulos apoiam ainda mais a natureza da doença por imunocomplexos. As infiltrações de células T também são frequentemente observadas nos rins, mas o papel dessas células no dano tecidual não foi estabelecido.
- **Autoanticorpos de diferentes especificidades contribuem para as manifestações patológicas e clínicas do LES (hipersensibilidade tipo II).** Anticorpos específicos contra hemácias, leucócitos e plaquetas opsonizam essas células e promovem sua fagocitose, resultando em citopenias. Não há evidências de que ANAs, que estão envolvidos na formação do imunocomplexo, possam penetrar células intactas. No entanto, se os núcleos celulares estiverem expostos, os ANAs podem se ligar a eles. Nos tecidos, os núcleos das células danificadas reagem com os ANAs, perdem seu padrão de cromatina e se tornam homogêneos, produzindo os chamados "corpos LE" ou corpos hematoxilínicos. Relacionadas com este fenômeno, estão as *células LE*, que são facilmente observadas quando o sangue é agitado *in vitro*. Uma célula LE é um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fagócito (neutrófilo ou macrófago) que engolfou o núcleo desnaturado de uma célula lesada. A demonstração de células LE *in vitro* foi utilizada no passado como um teste para LES. Com o surgimento de novas técnicas para a detecção de ANAs, atualmente, este teste apresenta somente interesse histórico. Às vezes, as células LE são encontradas em efusões pericárdicas ou pleurais nos pacientes.

- *Síndrome do anticorpo antifosfolipídeo*. Pacientes com anticorpos antifosfolipídeos podem desenvolver tromboses venosas e arteriais, que podem estar associadas a abortos espontâneos recorrentes e isquemias cerebral ou ocular focais. Esta constelação de características clínicas associadas ao lúpus é denominada *síndrome do anticorpo antifosfolipídeo secundária.* Os mecanismos da trombose ainda não foram definidos e anticorpos contra fatores de coagulação, plaquetas e células endoteliais foram todos propostos como responsáveis pela trombose (Cap. 4). Alguns pacientes desenvolvem estes autoanticorpos e a síndrome clínica sem associação com o LES. Diz-se que apresentam a *síndrome do anticorpo antifosfolipídeo primária* (Cap. 4).
- As *manifestações neuropsiquiátricas* do LES foram atribuídas a anticorpos que atravessam a barreira hematoencefálica e reagem com neurônios ou receptores para vários neurotransmissores. No entanto, isso não está estabelecido em todos os casos, e mecanismos que envolvem outros fatores imunes, como as citocinas, também podem fundamentar a disfunção cognitiva e outras anormalidades do SNC associadas ao LES.

Morfologia

As alterações morfológicas no LES são extremamente variáveis. A frequência de envolvimento individual dos órgãos é mostrada na Tabela 5.12. As lesões mais características resultam da deposição do complexo imune em vasos sanguíneos, rins, tecido conjuntivo e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pele.

Tabela 5.12

Manifestações Clínicas e Patológicas do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Manifestação Clínica	Prevalência em Pacientes (%)*
Hematológica	100
Artrite, artralgia ou mialgia	80-90
Pele	85
Febre	55-85
Fadiga	80-100
Perda de peso	60
Renal	50-70
Neuropsiquiátrica	25-35
Pleurite	45
Pericardite	25
Gastrointestinal	20
Fenômeno de Raynaud	15-40
Ocular	5-15
Neuropatia periférica	15

Tabela compilada com auxílio do Dr. Meenakshi Jolly, Rush Medical Center, Chicago.

* As porcentagens são aproximadas e podem variar de acordo com a idade, etnia e outros fatores.

Vasos Sanguíneos

Uma vasculite necrosante aguda que envolve capilares, pequenas artérias e arteríolas pode estar presente em qualquer tecido. A arterite leva à necrose fibrinoide das paredes dos vasos. Em estágios crônicos, os vasos sofrem espessamento fibroso com estreitamento luminal.

Rim

Até 50% dos pacientes com LES apresentam envolvimento renal clinicamente significante, e o rim praticamente sempre exibe evidência de anormalidade se examinado por microscopia eletrônica e imunofluorescência. O envolvimento renal assume várias formas e todas elas estão associadas à deposição de imunocomplexos dentro dos glomérulos. De acordo com a classificação atualmente adotada, seis padrões de doença

******ebook converter DEMO Watermarks*******

glomerular são reconhecidos. Deve-se ressaltar que existe uma sobreposição nessas classes e que as lesões podem evoluir de uma classe para outra ao longo do tempo. Assim, é difícil determinar a porcentagem exata de pacientes com cada uma das seis classes de lesões. Basta dizer que a classe I é a menos comum e a classe IV é o padrão mais comum.

- A **nefrite lúpica mesangial mínima** (classe I) é muito incomum e caracteriza-se pela deposição de imunocomplexos no mesângio, identificada por imunofluorescência e por microscopia eletrônica, sem alterações estruturais identificáveis à microscopia óptica.
- A **nefrite lúpica proliferativa mesangial** (classe II) é caracterizada por proliferação celular mesangial, muitas vezes acompanhada por acúmulo de matriz mesangial e depósitos mesangiais granulares de imunoglobulina e complemento, sem envolvimento de capilares glomerulares.
- A **nefrite lúpica focal** (classe III) é definida pelo envolvimento de menos de 50% de todos os glomérulos. As lesões podem ser segmentais (afetando apenas uma porção do glomérulo) ou globais (envolvendo todo o glomérulo). Glomérulos afetados podem apresentar tumefação e proliferação de células endoteliais e mesangiais associadas ao acúmulo de leucócitos, necrose capilar e trombos hialinos. Muitas vezes, também há proliferação extracapilar associada à necrose focal e formação de crescentes (Fig. 5.24A). A apresentação clínica varia de hematúria leve e proteinúria à insuficiência renal aguda. Cilindros hemáticos na urina são comuns quando a doença está ativa. Alguns pacientes progridem para glomerulonefrite difusa. As lesões inflamatórias (ou proliferativas) ativas podem curar-se completamente ou causar cicatrizes glomerulares globais ou segmentais crônicas.
- A **nefrite lúpica difusa (classe IV)** é a forma mais comum e grave da nefrite lúpica. As lesões são idênticas às da classe III, mas diferem em extensão. Na nefrite lúpica difusa, metade dos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

glomérulos, ou mais, estão afetados. Os glomérulos envolvidos exibem proliferação de células endoteliais, mesangiais e epiteliais (Fig. 5.24B), sendo que as últimas produzem crescentes celulares que preenchem o espaço de Bowman. Os depósitos de imunocomplexos subendoteliais podem criar um espessamento circunferencial da parede capilar, formando estruturas em "alça de arame" ao microscópio óptico (Fig. 5.24C). Os imunocomplexos podem ser facilmente detectados à microscopia eletrônica (Fig. 5.24D) e imunofluorescência (Fig. 5.24E). As lesões podem progredir para cicatrizes glomerulares. Pacientes com glomerulonefrite difusa são, geralmente, sintomáticos, apresentando hematúria, bem como proteinúria. A hipertensão e insuficiência renal leve à grave também são comuns.

- A **nefrite lúpica membranosa (classe V)** é caracterizada por espessamento difuso das paredes capilares devido à deposição de imunocomplexos subepiteliais, semelhantes à nefropatia membranosa idiopática, descrita no Capítulo 14. Os imunocomplexos geralmente são acompanhados por aumento da produção de material semelhante ao da membrana basal, resultando em "orifícios" e "espículas" observados com auxílio de coloração à base de prata. Esta lesão geralmente é acompanhada por proteinúria grave ou síndrome nefrótica, e pode ocorrer simultaneamente a nefrite lúpica focal ou difusa.
- A **nefrite lúpica esclerosante avançada (classe VI)** é caracterizada por esclerose de mais de 90% dos glomérulos e representa uma doença renal em fase terminal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

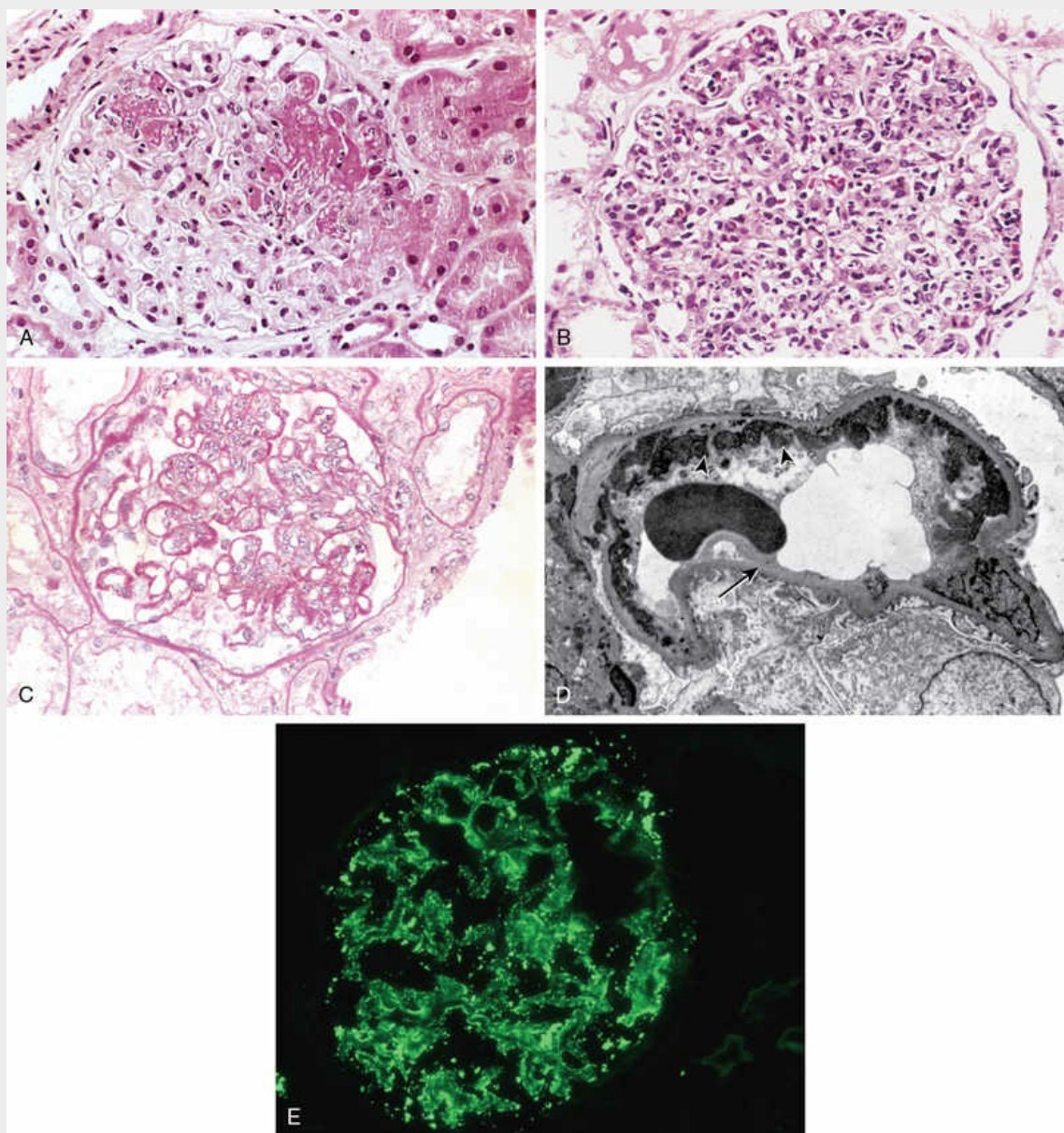



FIGURA 5.24 Nefrite lúpica. (A) Glomerulonefrite proliferativa focal, com duas lesões necrosantes focais nas posições de 11 horas e 2 horas (coloração por H&E). A proliferação extracapilar não é proeminente neste caso. (B) Glomerulonefrite proliferativa difusa. Observe o aumento acentuado da celularidade em todo o glomérulo (coloração por H&E). (C) Nefrite lúpica exibindo um glomérulo com várias lesões em "alças de arame" que representam extensos depósitos subendoteliais de imunocomplexos (coloração por ácido periódico de Schiff). (D) Micrografia eletrônica de uma alça capilar glomerular renal de um paciente com nefrite lúpica. Depósitos densos subendoteliais (cabeças de setas) na membrana basal (*seta*) correspondem a "alças de arame" observadas à microscopia óptica. (E) Deposição de anticorpo IgG em um padrão granular, detectado por imunofluorescência. (A a C. Cortesia do Dr. Helmut Rennke, Department of

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. D. Cortesia do Dr. Edwin Eigenbrodt, Department of Pathology, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas, Texas. E. Cortesia do Dr. Jean Olson, Department of Pathology, University of California, São Francisco, Califórnia.)

Alterações **intersticiais e tubulares** estão frequentemente presentes. Raramente, lesões tubulointersticiais constituem a anormalidade predominante. Imunocomplexos discretos semelhantes aos dos glomérulos estão presentes nas membranas basais capilares peritubulares ou tubulares em muitos pacientes com nefrite lúpica. Algumas vezes, há folículos de células β bem organizados no interstício, associados a plasmócitos que podem ser fontes de autoanticorpos.

Pele

Um eritema característico afeta o rosto ao longo da ponte do nariz e das bochechas ("**erupção em borboleta**") em aproximadamente 50% dos pacientes, mas uma erupção semelhante também pode ser observada nas extremidades e no tronco. Urticária, bolhas, lesões maculopapulares e ulcerações também ocorrem. A exposição à luz solar incita ou acentua o eritema. Histopatologicamente, as áreas envolvidas exibem degeneração vacuolar da camada basal da epiderme (Fig. 5.25A). Na derme, há edema variável e inflamação perivascular. A vasculite com necrose fibrinoide pode ser proeminente. A imunofluorescência mostra depósitos de imunoglobulinas e complemento ao longo da junção dermoepidérmica (Fig. 5.25B); também podem estar presentes na pele não envolvida. Este achado não é diagnóstico de LES e às vezes é observado na esclerodermia e na dermatomiosite.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

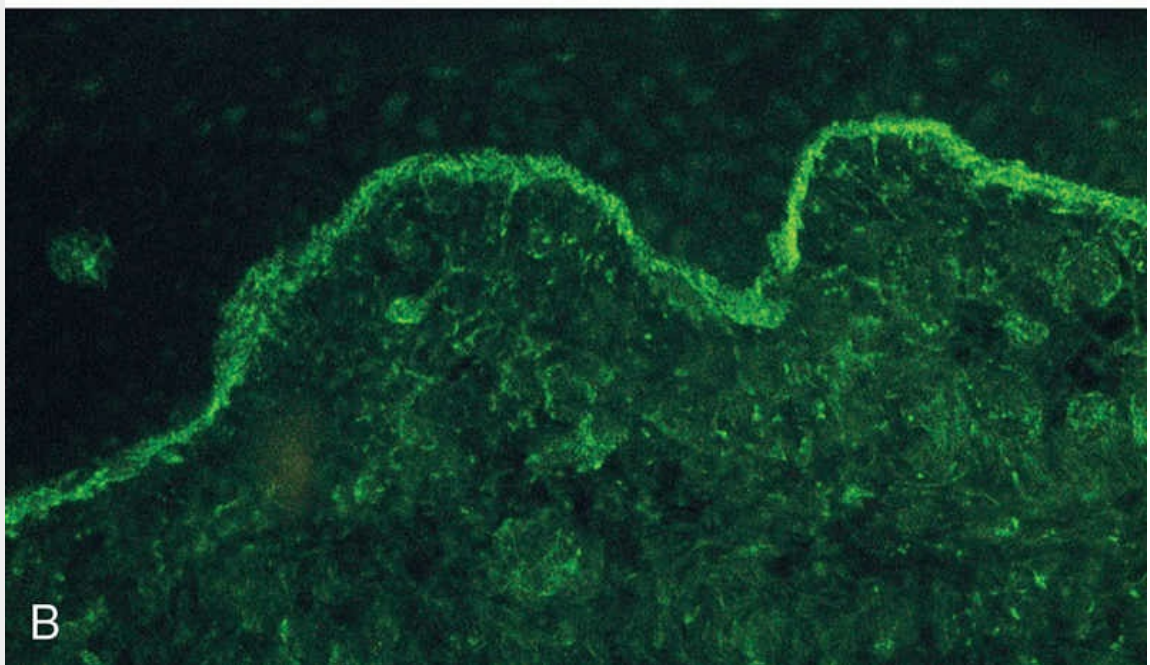
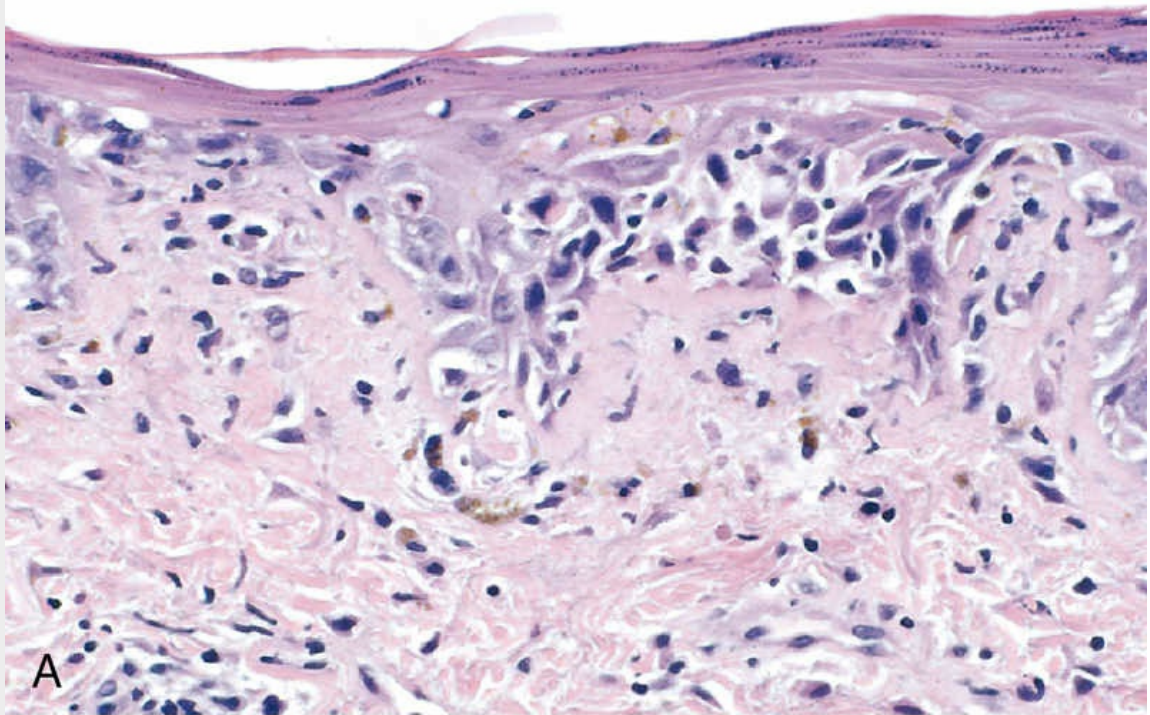



FIGURA 5.25 Lúpus eritematoso sistêmico envolvendo a pele. (A) Corte corado por H&E mostra degeneração liquefativa da camada basal da epiderme e edema na junção dermoepidérmica. (B) Uma micrografia de imunofluorescência corada para IgG revela depósitos de Ig ao longo da junção dermoepidérmica. (A. Cortesia do Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts. B. Cortesia do Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Articulações

O envolvimento articular é tipicamente uma sinovite não erosiva com pequena deformidade, o que contrasta com a artrite reumatoide.

Sistema Nervoso Central

Embora tenha sido sugerido no passado que as manifestações neuropsiquiátricas do LES eram resultado da vasculite aguda, em estudos histológicos do sistema nervoso dos pacientes, uma vasculite significativa raramente está presente. Em vez disso, a oclusão não inflamatória de pequenos vasos por proliferação da íntima é observada algumas vezes, o que pode ocorrer em virtude do dano endotelial causado por autoanticorpos ou imunocomplexos.

Pericardite e Envolvimento de Outra Cavidade Serosa

A inflamação das membranas de revestimento seroso pode ser aguda, subaguda ou crônica. Durante a fase aguda, as superfícies mesoteliais às vezes estão cobertas por exsudado fibrinoso. Mais tarde, tornam-se espessadas, opacas e revestidas por tecido fibroso desestruturado, o que pode levar à obliteração parcial ou total da cavidade serosa. Podem estar presentes efusões pleurais e pericárdicas.

O envolvimento do **sistema cardiovascular** pode se manifestar como uma lesão de qualquer camada do coração. O comprometimento pericárdico sintomático ou assintomático está presente em até 50% dos pacientes. A miocardite é menos comum e pode causar taquicardia em repouso e anormalidades eletrocardiográficas. A **endocardite valvar** (denominada "Libman-Sacks") era mais comum antes do uso generalizado de esteroides. Esta endocardite estéril toma a forma de depósitos verrucosos simples ou múltiplos de 1 a 3 mm, que podem se formar em qualquer superfície de qualquer válvula cardíaca, e caracteristicamente em qualquer superfície das cúspides (Fig. 5.26). Comparativamente, as vegetações na endocardite infecciosa são maiores, enquanto as das cardiopatias reumáticas (Cap. 11) são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

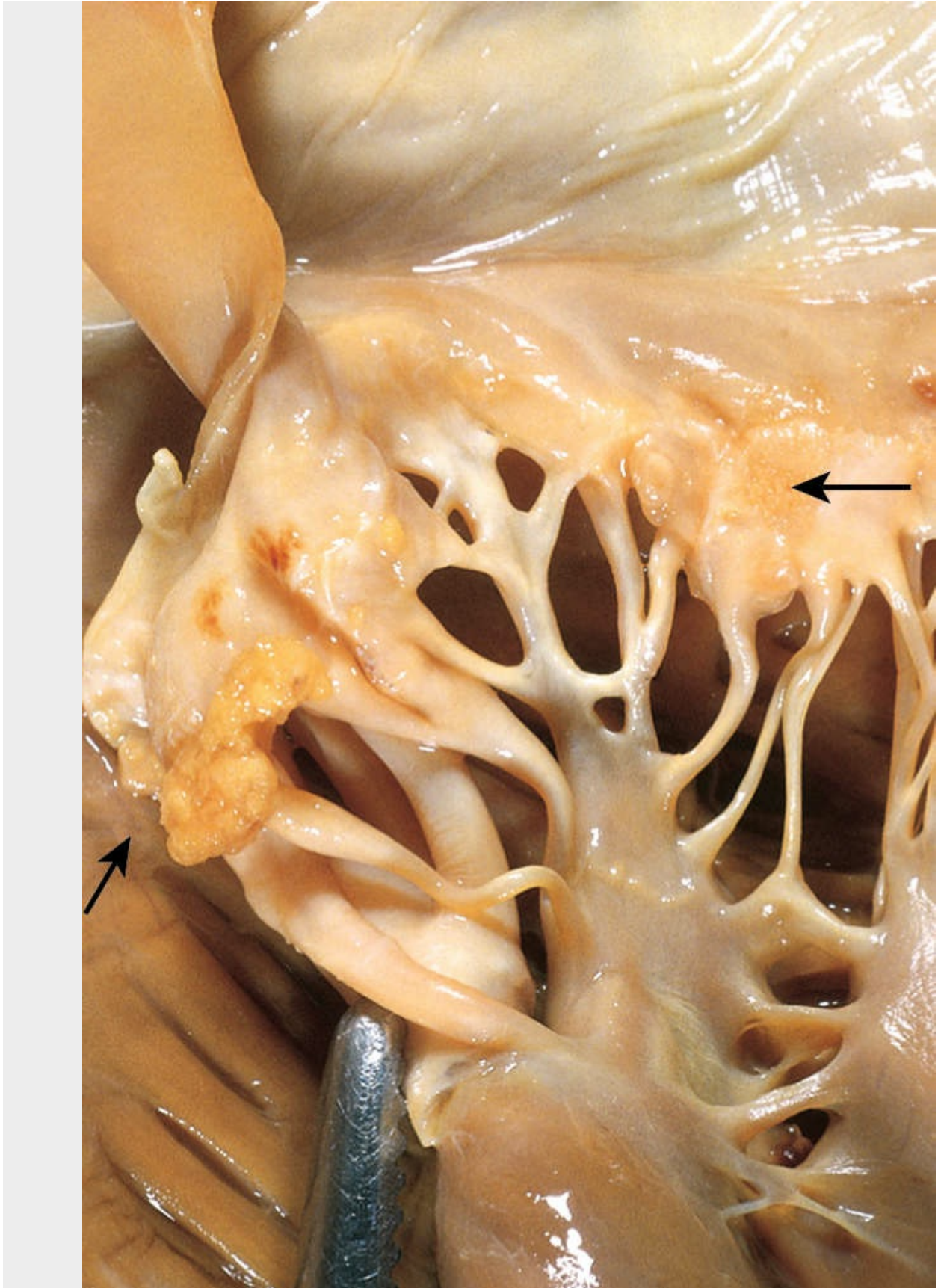
menores e confinadas às linhas de fechamento das cúspides valvares.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 5.26 Endocardite de Libman-Sacks da valva mitral no lúpus eritematoso. As vegetações aderidas à margem do folheto da valva espessada estão indicadas por setas. (Cortesia do Dr. Fred Schoen, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Um número crescente de pacientes é afetado pela **doença arterial coronariana,** que se manifesta como angina ou infarto do miocárdio. Esta complicação pode ser observada em pacientes jovens com doença de longa data e é especialmente prevalente naqueles que foram tratados com corticosteroides. A patogenia da aterosclerose coronária acelerada não é clara, mas provavelmente é multifatorial. Os fatores de risco para a aterosclerose, incluindo hipertensão, obesidade e hiperlipidemia, são mais comuns nos pacientes com LES do que na população em geral. Além disso, imunocomplexos e anticorpos antifosfolipídeos podem causar lesões endoteliais e promover a aterosclerose.

Baço

Esplenomegalia, espessamento capsular e hiperplasia folicular são características comuns. As artérias penicilares centrais podem apresentar hiperplasia concêntrica do músculo liso e da íntima, produzindo as chamadas **lesões em casca de cebola**.

Pulmões

Além da pleurite e das efusões pleurais que a acompanham, alguns casos são complicados pela fibrose intersticial crônica e pela hipertensão pulmonar secundária.

Outros órgãos e tecidos

Corpos LE, ou hematoxilínicos, na medula óssea ou outros órgãos são fortemente indicativos de LES. Os linfonodos podem estar aumentados devido à hiperplasia de folículos de células B ou até mesmo demonstrar linfadenite necrosante em virtude da vasculite.

Características Clínicas

O LES é uma doença multissistêmica altamente variável, e seu diagnóstico depende de múltiplos achados clínicos, sorológicos e morfológicos (Tabela 5.10). Pode ser uma doença de início agudo ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

insidioso. Muitas vezes, o paciente é uma jovem mulher que apresenta algumas ou todas as seguintes características: erupção em forma de borboleta no rosto; febre; dor sem deformação em uma ou mais articulações; dor torácica pleurítica; e fotossensibilidade. Em muitos pacientes, no entanto, a apresentação é sutil e intrigante, tomando formas como febre de origem desconhecida, achados urinários anormais ou doença articular disfarçada de artrite reumatoide ou febre reumática. Os ANAs genéricos, detectados por ensaios de imunofluorescência, são encontrados em praticamente 100% dos pacientes, mas estes não são específicos para o LES. O envolvimento renal pode produzir uma variedade de achados, incluindo hematúria, cilindros hemáticos, proteinúria e síndrome nefrótica (Cap. 14). Anemia ou trombocitopenia são manifestações presentes em alguns pacientes e podem ser os problemas clínicos predominantes. Em outros, manifestações neuropsiquiátricas, incluindo psicose ou convulsões, ou doença arterial coronariana podem ser proeminentes. As infecções também são comuns, presumivelmente devido à disfunção imune que está subjacente ao LES e ao tratamento com fármacos imunossupressores.

A evolução do LES é variável e imprevisível. Casos agudos raros resultam em óbito entre semanas a meses. Mais frequentemente, com o tratamento apropriado, o LES progride em um curso recidivante/remitente ao longo de um período de anos ou décadas. Durante as crises agudas, o aumento da formação de imunocomplexos resulta na ativação do complemento, muitas vezes causando hipocomplementemia. As crises agudas da doença são normalmente tratadas com corticosteroides ou outros fármacos imunossupressores. Mesmo sem tratamento, em alguns pacientes a doença evolui de forma indolente por anos com manifestações relativamente leves, como alterações cutâneas e hematúria leve. As taxas de sobrevida em 5 anos e 10 anos são aproximadamente 90% e 80%, respectivamente. As causas mais comuns de óbito são insuficiência renal e infecções intercorrentes. A doença da artéria coronária também está se tornando uma causa importante de morte. Pacientes tratados com esteroides e fármacos imunossupressores incorrem riscos comuns associados a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

essa terapia.

Como mencionado anteriormente, no LES, o envolvimento da pele na doença multissistêmica é bastante comum. As seções a seguir descrevem duas síndromes nas quais o envolvimento cutâneo é a característica exclusiva ou mais marcante.

Lúpus Eritematoso Discoide Crônico

O lúpus eritematoso discoide crônico é uma doença na qual as manifestações cutâneas podem imitar o LES, mas as manifestações sistêmicas são raras. Caracteriza-se pela presença de placas na pele, na maioria das vezes no rosto e no couro cabeludo, apresentando diferentes graus de edema, eritema, escamas, obstrução folicular e atrofia da pele, circundada por uma borda eritematosa elevada. Progride para o LES em 5% a 10% dos pacientes, geralmente após muitos anos. Por outro lado, alguns pacientes com LES podem apresentar lesões discoides proeminentes na pele. Aproximadamente 35% dos pacientes apresentam um teste positivo para ANAs genérico, mas os anticorpos para o DNA de cadeia dupla raramente estão presentes. Estudos de imunofluorescência de espécimes de biópsia cutânea mostram deposição de imunoglobulina e C3 na junção dermoepidérmica de forma semelhante ao LES.

O termo *lúpus eritematoso cutâneo subagudo* refere-se a um grupo intermediário entre o LES e lúpus eritematoso localizado apenas na pele. A erupção cutânea desta doença tende a ser generalizada e superficial. A maioria dos pacientes apresenta sintomas sistêmicos leves semelhantes aos do LES. Existe uma forte associação com anticorpos contra o antígeno SS-A e com o genótipo HLA-DR3.

Lúpus Eritematoso Induzido por Fármacos

Uma síndrome tipo LES pode se desenvolver em pacientes que receberam uma variedade de fármacos, incluindo hidralazina, procainamida, isoniazida e D-penicilamina. Surpreendentemente, a terapia anti-TNF, que é eficaz na artrite reumatoide e outras doenças autoimunes, também pode causar lúpus induzido por fármacos. Muitos desses fármacos estão associados ao desenvolvimento de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ANAs, principalmente anticorpos específicos para histonas. A doença regride após a retirada do fármaco desencadeador.

Resumo

Lúpus eritematoso sistêmico

- O LES é uma doença sistêmica autoimune causada por autoanticorpos produzidos contra inúmeros autoantígenos e pela formação de imunocomplexos.
- Os principais autoanticorpos e os responsáveis pela formação de imunocomplexos circulantes são direcionados contra antígenos nucleares. Outros autoanticorpos reagem com hemácias, plaquetas e vários complexos de proteínas e fosfolipídeos.
- As manifestações da doença incluem nefrite, lesões cutâneas e artrite (causada pela deposição de imunocomplexos), anormalidades hematológicas (causadas por anticorpos contra hemácias, leucócitos e plaquetas) e anormalidades neurológicas (causadas por mecanismos incertos).
- A causa subjacente da falha da autotolerância no LES é desconhecida; as possibilidades não exclusivas incluem geração excessiva ou persistência de antígenos nucleares, em indivíduos com genes de suscetibilidade herdados e fatores desencadeadores ambientais (p. ex., radiação UV, que causa apoptose celular e liberação de antígenos nucleares).

Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença autoimune que afeta principalmente as articulações, mas também pode envolver os tecidos extra-articulares como a pele, os vasos sanguíneos, os pulmões e o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

coração. Como as principais manifestações da doença estão nas articulações, ela é discutida no Capítulo 21.

Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren é uma doença crônica caracterizada por olhos secos (*ceratoconjuntivite seca*) e boca seca (*xerostomia*) que é resultado da destruição imunomediada das glândulas lacrimais e salivares. Ocorre como um transtorno isolado (forma primária), também conhecido como *síndrome seca*, ou mais frequentemente associado a outra doença autoimune (forma secundária). A artrite reumatoide é o distúrbio associado mais comum, enquanto outros pacientes apresentam LES, polimiosite, esclerodermia, vasculite, doença mista do tecido conjuntivo ou doença autoimune da tireoide.

As glândulas lacrimais e salivares exibem caracteristicamente um infiltrado linfocítico denso que consiste principalmente em células T auxiliares CD4+ ativadas e algumas células B, incluindo plasmócitos. Estudos sorológicos frequentemente revelam autoanticorpos. Anticorpos contra dois antígenos de ribonucleoproteínas, SS-A (Ro) e SS-B (La) (Tabela 5.11) podem ser detectados em até 90% dos pacientes por meio de técnicas sensíveis. Os títulos elevados de anticorpos para SS-A estão associados ao início da doença, doença de longa duração e manifestações extraglandulares, como vasculite cutânea e nefrite. Estes autoanticorpos também estão presentes em uma porcentagem menor de pacientes com LES e, portanto, não são diagnósticos da síndrome de Sjögren. Além disso, cerca de 75% dos pacientes apresenta fator reumatoide (um anticorpo reativo ao auto-IgG) e 50% a 80% dos pacientes apresentam ANAs.

Patogenia

A patogenia da síndrome de Sjögren permanece obscura, mas a patologia e sorologia, bem como uma associação, embora fraca, com alelos HLA, apontam para a ativação de células T e células B autorreativas. O fator iniciador desencadeante pode ser uma infecção viral das glândulas salivares, que provoca a morte celular local e a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

liberação de autoantígenos teciduais. Em indivíduos geneticamente suscetíveis, as células T CD4+ e as células B específicas para esses antígenos próprios podem escapar à tolerância e participar de reações imunes que levam ao dano tecidual e, eventualmente, à fibrose. No entanto, o papel de determinadas citocinas, ou subconjuntos de células T, e a natureza dos autoantígenos reconhecidos por esses linfócitos permanecem indeterminados.

Morfologia

As glândulas lacrimais e salivares são os principais alvos da doença, mas outras glândulas exócrinas, incluindo as que revestem os tratos respiratório e gastrointestinal e a vagina, também podem estar envolvidas. O primeiro achado histopatológico nas glândulas salivares maiores e menores é a infiltração linfocítica periductal e perivascular. Eventualmente, o infiltrado linfocítico torna-se extenso (Fig. 5.27) e podem ser observados folículos linfoides com centros germinativos nas glândulas salivares maiores. As células epiteliais que revestem os ductos podem se tornar hiperplásticas e obstruir os ductos. Mais adiante na doença, há atrofia dos ácinos, fibrose e hialinização; ainda mais tarde, o parênquima atrófico pode ser substituído por gordura. Em alguns casos, o infiltrado linfoide pode ser tão intenso que pode apresentar aparência de um linfoma. De fato, esses pacientes correm alto risco de desenvolvimento de linfomas de células B de glândula salivar e outros locais extranodais (Cap. 12). Os achados histopatológicos não são específicos ou diagnósticos, e podem ser semelhantes aos da sialadenite crônica causada por obstrução ductal em função de cálculos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

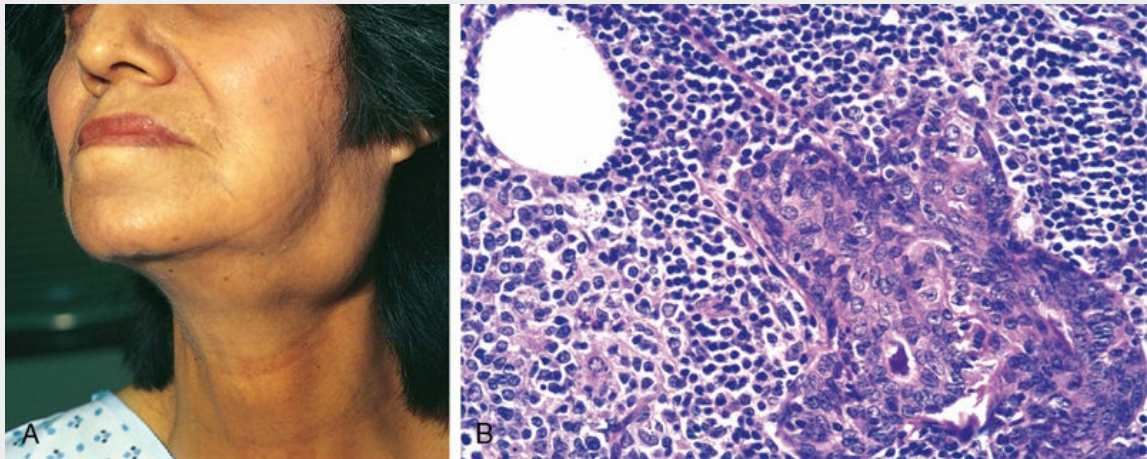



FIGURA 5.27 Síndrome de Sjögren. (A) Aumento da glândula salivar. (B) Infiltrado linfoplasmocitário denso com hiperplasia epitelial ductal em uma glândula salivar. (A. Cortesia do Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. B. Cortesia do Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

A falta de lágrimas leva ao ressecamento do epitélio da córnea, que se torna inflamado, erodido e ulcerado; a mucosa bucal pode atrofiar e apresentar fissuras inflamatórias e ulceração; e a secura e a coagulação no nariz podem levar a ulcerações e até a perfuração do septo nasal.

Características Clínicas

A síndrome de Sjögren ocorre mais comumente em mulheres entre 50 e 60 anos de idade. Como seria de esperar, os sintomas resultam da destruição inflamatória das glândulas exócrinas. A ceratoconjuntivite causa visão turva, ardência e coceira, e secreções espessas que se acumulam no saco conjuntival. A xerostomia resulta em dificuldade de deglutição de alimentos sólidos, diminuição do paladar, rachaduras e fissuras na boca e secura da mucosa bucal. O aumento da glândula parótida está presente na metade dos pacientes; secura da mucosa nasal, epistaxe, bronquite recorrente e pneumonite são outros sintomas. Manifestações de doença extraglandular são observadas em um terço dos pacientes e incluem sinovite, fibrose pulmonar e neuropatia periférica. Ao contrário do LES, as lesões glomerulares são raras na síndrome de Sjögren. Os defeitos da função tubular, no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

entanto, incluindo acidose tubular renal, uricosúria e fosfatúria, são frequentemente observados e estão associados à nefrite tubulointersticial (Cap. 14). Cerca de 60% dos pacientes apresentam outra doença autoimune associada, como a artrite reumatoide.

Resumo

Síndrome de sjögren

- A síndrome de Sjögren é uma doença inflamatória que afeta principalmente as glândulas salivares e lacrimais, causando secura bucal e ocular.
- Acredita-se que a doença seja causada por uma reação autoimune das células T contra um autoantígeno desconhecido expresso nestas glândulas, ou reações imunes contra os antígenos de um vírus que infecta os tecidos.

Esclerose Sistêmica (Esclerodermia)

A esclerose sistêmica é um distúrbio imunológico caracterizado por fibrose excessiva em múltiplos tecidos, doença vascular obliterante e evidência de autoimunidade, principalmente pela produção de múltiplos autoanticorpos. Apesar de o termo *esclerodermia* estar enraizado na prática médica, o nome *esclerose sistêmica* é preferível porque a fibrose excessiva é observada em múltiplos órgãos. O envolvimento cutâneo é a manifestação inicial mais comum e, eventualmente, aparece em aproximadamente 95% dos casos, mas é o envolvimento visceral — do trato gastrointestinal, pulmões, rins, coração e músculos esqueléticos — que é responsável pela maior parte da morbidade e mortalidade. A doença limitada à pele também é chamada *esclerodermia localizada*.

A esclerose sistêmica pode ser classificada em dois grupos com base em sua evolução clínica:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Esclerose sistêmica difusa*, caracterizada pelo envolvimento inicial disseminado da pele com rápida progressão e envolvimento visceral precoce.
- *Esclerose sistêmica limitada*, com envolvimento relativamente leve da pele, em geral limitado aos dedos e à face. O envolvimento visceral é tardio e, por isso, a doença nesses pacientes apresenta evolução relativamente benigna. Esta apresentação também é chamada *síndrome CREST* devido ao aparecimento frequente de calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofagiana, esclerodactilia e telangiectasia.

Patogenia

A causa da esclerose sistêmica é desconhecida, mas **a doença provavelmente resulta de três processos inter-relacionados — respostas autoimunes, dano vascular e deposição de colágeno** (Fig. 5.28).

- *Autoimunidade*. Foi proposto que as células T CD4+ que respondem a um antígeno ainda não identificado se acumulam na pele e liberam citocinas que ativam células inflamatórias e fibroblastos. Embora infiltrados inflamatórios sejam tipicamente escassos na pele afetada, eles incluem células CD4+ T_H2 ativadas. Várias citocinas, incluindo IL-13 produzidas por células T_H2 e TGF-β produzido por macrófagos e outros tipos de células, estimulam a síntese de colágeno e proteínas da matriz extracelular (p. ex., fibronectina) pelos fibroblastos. Outras citocinas recrutam leucócitos e propagam a inflamação crônica.

A presença de vários autoanticorpos, especialmente ANAs, fornece informações diagnósticas e prognósticas. Foi postulado que esses anticorpos estimulam a fibrose, mas a evidência que sustenta essa hipótese não é convincente.

- *Dano vascular*. A doença microvascular está consistentemente presente no início da esclerose sistêmica. Foram observados

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sinais sensíveis de ativação endotelial e injúria, e aumento da ativação plaquetária. No entanto, a causa da lesão vascular é desconhecida; pode ser o evento iniciador ou o resultado de uma inflamação crônica, com mediadores liberados pelas células inflamatórias que desencadeiam o dano no endotélio microvascular. Os ciclos repetidos de lesão endotelial seguidos de agregação plaquetária levam à liberação de fatores plaquetários e endoteliais (p. ex., PDGF, TGF-β) que desencadeiam proliferação endotelial e fibrose perivascular e da íntima. Eventualmente, o estreitamento generalizado da microvasculatura causa lesões isquêmicas e cicatrizes. A vasculatura pulmonar frequentemente está envolvida e a hipertensão pulmonar resultante é uma séria complicação da doença.

- *Fibrose*. A fibrose progressiva característica da doença pode ser o ponto culminante de múltiplas anormalidades, incluindo o acúmulo de macrófagos alternativamente ativados, ações de citocinas fibrogênicas produzidas por leucócitos infiltrativos, hiper-responsividade de fibroblastos a essas citocinas e cicatrização após dano isquêmico causado pelas lesões vasculares. Estudos, com fibroblastos cultivados de pacientes, sugeriram uma anormalidade intrínseca que faz com que as células produzam quantidades excessivas de colágeno.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

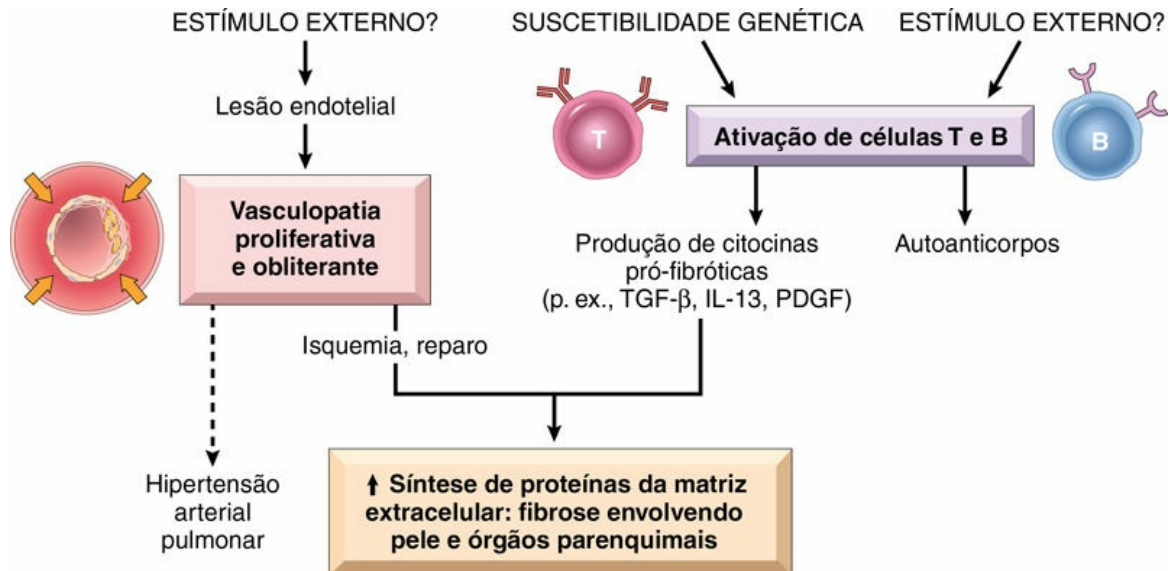



FIGURA 5.28 Modelo para a patogenia da esclerose sistêmica. Estímulos externos desconhecidos causam anormalidades vasculares e ativação imune em indivíduos geneticamente suscetíveis, e ambos fatores contribuem para a fibrose excessiva.

Morfologia

Na esclerose sistêmica, as alterações mais proeminentes ocorrem na pele, trato digestivo, sistema musculoesquelético e rim, mas lesões também estão frequentemente presentes nos vasos sanguíneos, coração, pulmões e nervos periféricos.

Pele

A maioria dos pacientes apresenta fibrose cutânea difusa e atrofia associada, que geralmente se inicia nos dedos e regiões distais das extremidades superiores e se estende proximalmente para envolver os braços, os ombros, o pescoço e a face. O edema e infiltrados perivasculares contendo células T CD4 + são observados juntamente com tumefação e degeneração das fibras colágenas, que se tornam eosinofílicas. Capilares e artérias pequenas (150-500 μm de diâmetro) podem exibir espessamento da lâmina basal, dano endotelial e oclusão parcial. Com a progressão da doença, há uma fibrose crescente da derme, que se torna fortemente ligada às estruturas subcutâneas. A fibrose frequentemente é acompanhada

******ebook converter DEMO Watermarks*******

por adelgaçamento da epiderme, perda das cristas interpapilares, atrofia dos apêndices dérmicos e espessamento hialino das paredes das arteríolas e capilares dérmicos (Fig. 5.29B). Podem desenvolver-se calcificações subcutâneas, especialmente em pacientes com síndrome de CREST. Nos estágios avançados, os dedos assumem uma aparência afilada, semelhante a uma garra, com mobilidade articular limitada, e a face assume aspecto de uma máscara rígida. A perda do suprimento sanguíneo pode levar ao desenvolvimento de ulcerações cutâneas e alterações atróficas (Fig. 5.29C), ou mesmo autoamputação das falanges terminais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

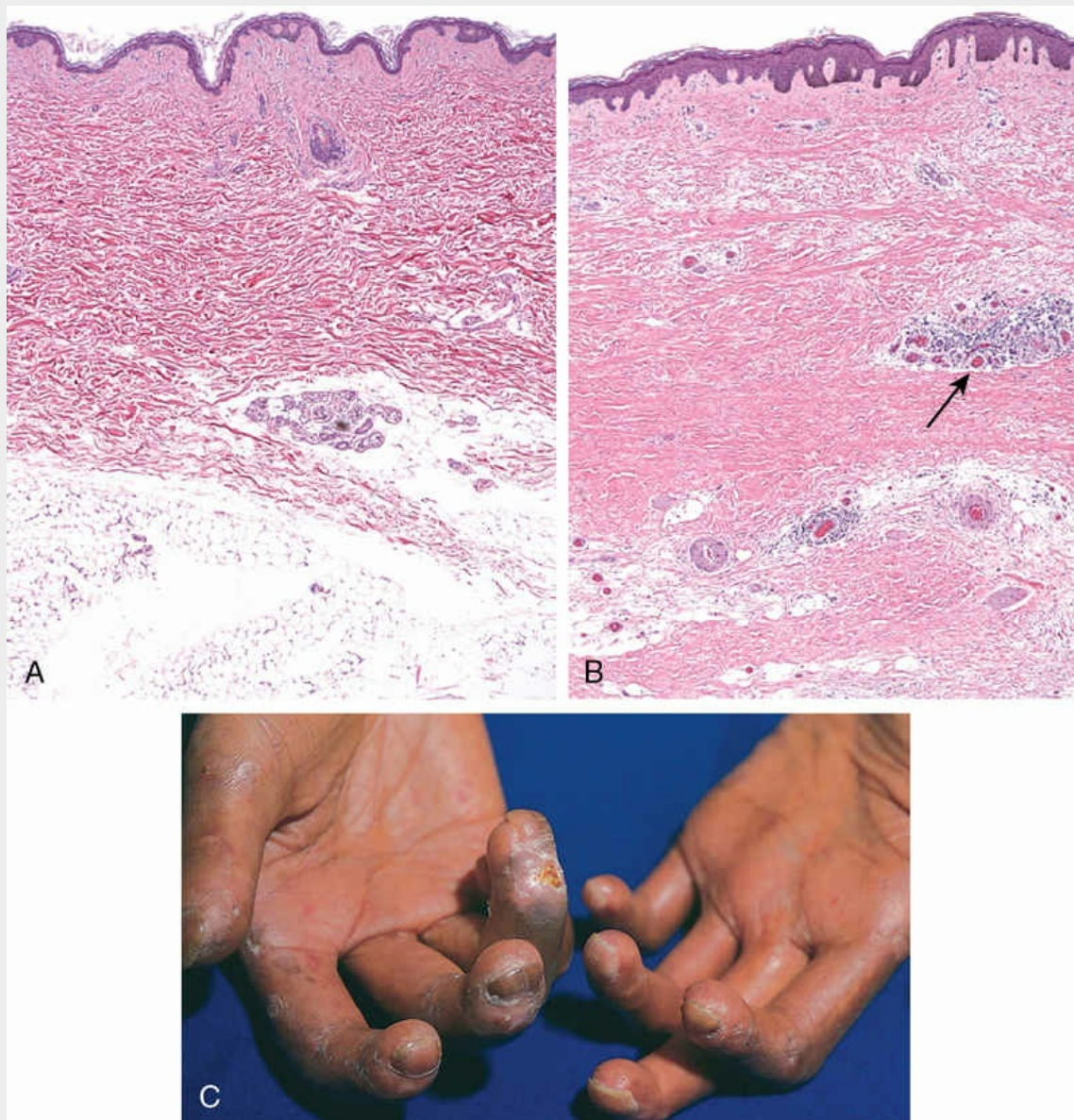



FIGURA 5.29 Esclerose sistêmica. (A) Pele normal. (B) Biópsia da pele de um paciente com esclerose sistêmica. Observe a deposição extensa de colágeno denso na derme, a virtual ausência de anexos (p. ex., folículos pilosos) e focos de inflamação (*seta*). (C) A extensa fibrose subcutânea imobilizou os dedos, criando uma deformidade de flexão semelhante a uma garra. A perda do suprimento sanguíneo levou a ulcerações cutâneas. (C. Cortesia do Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Trato Gastrointestinal

O trato gastrointestinal é afetado em aproximadamente 90% dos pacientes. Atrofia progressiva e substituição fibrosa da camada

******ebook converter DEMO Watermarks*******

muscular pode se desenvolver em qualquer nível do intestino, mas são mais graves no esôfago. Os dois terços inferiores do esôfago muitas vezes perdem a flexibilidade e tornam-se semelhante a uma mangueira de borracha. A disfunção associada ao esfíncter esofágico inferior causa refluxo gastroesofágico e suas complicações, incluindo metaplasia de Barrett (Cap. 15) e constrições. A espessura da mucosa diminui e pode ulcerar, e há colagenização excessiva da lâmina própria e da submucosa. A perda das vilosidades e dos microvilos no intestino delgado é a base anatômica de uma síndrome de má absorção que pode ser encontrada algumas vezes.

Sistema Musculoesquelético

A inflamação sinovial associada à hipertrofia de sinoviócitos é comum nos estágios iniciais; mais adiante ocorre a fibrose. Essas alterações são semelhantes aquelas da artrite reumatoide, mas a destruição das articulações não é comum na esclerose sistêmica. Em um pequeno subconjunto de pacientes (aproximadamente 10%), pode haver o desenvolvimento de uma miosite inflamatória indistinguível da polimiosite.

Rins

Anormalidades renais ocorrem em dois terços dos pacientes. As mais importantes são as lesões vasculares. As artérias interlobulares mostram espessamento da íntima como resultado da deposição de material mucinoso contendo glicoproteínas e mucopolissacarídeos ácidos e proliferação concêntrica de células da íntima. Essas alterações assemelham-se às observadas na hipertensão maligna, mas na esclerose sistêmica, as alterações permanecem restritas aos vasos de 150 a 500 μm de diâmetro e nem sempre estão associadas à hipertensão. A hipertensão, no entanto, ocorre em 30% dos pacientes, e em 20% há uma evolução incrivelmente rápida e danosa (hipertensão maligna). Nos pacientes hipertensos, as alterações vasculares são mais pronunciadas e frequentemente estão associadas à necrose fibrinoide das arteríolas que podem levar à trombose e infarto. Tais pacientes geralmente vão a óbito por insuficiência renal, o que representa cerca de 50% das mortes. Não

******ebook converter DEMO Watermarks*******

há alterações glomerulares específicas.

Pulmões

Os pulmões estão afetados em mais de 50% dos casos. Esse envolvimento pode se manifestar como hipertensão pulmonar e fibrose intersticial. O vasoespasmo pulmonar secundário à disfunção endotelial é considerado importante na patogenia da hipertensão pulmonar. A fibrose pulmonar, quando presente, é indistinguível da observada na fibrose pulmonar idiopática (Cap. 13).

Coração

Pericardite com efusão, fibrose miocárdica e espessamento das arteríolas intramiocárdicas ocorrem em um terço dos pacientes. Devido às alterações pulmonares, a hipertrofia ventricular direita e a falência (*cor pulmonale*) são frequentes.

Características Clínicas

A esclerose sistêmica afeta mais mulheres em uma proporção de 3: 1, com incidência máxima no grupo etário de 50 a 60 anos. Embora a esclerose sistêmica compartilhe características com LES, artrite reumatoide (Cap. 21) e polimiosite (Cap. 22), é possível distingui-la pelas alterações cutâneas impressionantes, principalmente o espessamento da pele. O fenômeno de Raynaud, causado pela vasoconstrição episódica das artérias e arteríolas das extremidades, é observado em praticamente todos os pacientes e precede outros sintomas em 70% dos casos. A deposição progressiva de colágeno na pele leva ao aumento de rigidez, especialmente das mãos, com eventual imobilização completa das articulações. O leito ungueal fica distorcido no início da doença e depois desaparece. A disfagia atribuída à fibrose esofágica e sua hipomotilidade resultante estão presentes em mais de 50% dos pacientes. Eventualmente, a destruição da parede esofágica leva a atonia e dilatação, especialmente na sua extremidade inferior. Dor abdominal, obstrução intestinal ou síndrome de má absorção refletem o envolvimento do intestino delgado. Dificuldades respiratórias causadas pela fibrose pulmonar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

podem causar disfunção cardíaca direita e a fibrose miocárdica pode causar arritmias ou insuficiência cardíaca. Proteinúria leve ocorre em até 30% dos pacientes, mas raramente é grave o suficiente para causar síndrome nefrótica. A manifestação mais nociva é a hipertensão maligna, com o subsequente desenvolvimento de insuficiência renal fatal (Cap. 14), mas na sua ausência, a progressão da doença pode ser lenta. Na maioria dos pacientes a doença evolui de forma constante ao longo de muitos anos, embora a sobrevida esteja melhorando com um melhor tratamento das complicações. A doença tende a ser mais grave nos indivíduos afrodescendentes, especialmente nas mulheres. À medida que o tratamento das complicações renais melhorou, as complicações cardíacas e pulmonares tornaram-se a principal causa da morte.

Praticamente todos os pacientes apresentam ANAs que reagem com uma variedade de antígenos nucleares (Tabela 5.11). Dois tipos de ANAs estão fortemente associados à esclerose sistêmica. Um é direcionado contra DNA topoisomerase I (anti-Scl 70) e é altamente específico e associado a maior probabilidade de fibrose pulmonar e doença vascular periférica. O outro, um anticorpo anticentrômero, está associado a maior probabilidade de síndrome CREST. Os pacientes com esta síndrome apresentam doença cutânea relativamente limitada, muitas vezes confinada aos dedos, antebraço e face, bem como calcificações subcutâneas. O envolvimento das vísceras, incluindo lesões esofágicas, hipertensão pulmonar e cirrose biliar, pode não ocorrer ou ocorrer tardiamente. Em geral, esses pacientes vivem mais tempo do que aqueles com esclerose sistêmica que apresentam envolvimento visceral difuso desde o início.

Resumo

Esclerose sistêmica

- A esclerose sistêmica (comumente chamada *esclerodermia*) é caracterizada por fibrose progressiva envolvendo a pele, trato

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gastrointestinal e outros tecidos.

- A fibrose pode ser o resultado da ativação de fibroblastos por citocinas produzidas por células T, mas o que desencadeia as respostas das células T ainda é desconhecido.
- A lesão endotelial e a doença microvascular geralmente estão presentes nas lesões da esclerose sistêmica, talvez causando isquemia crônica, mas a patogenia da lesão vascular não é conhecida.

Miopatias Inflamatórias

Miopatias inflamatórias formam um grupo heterogêneo de doenças incomuns caracterizadas por lesão imunomediada e inflamação principalmente dos músculos esqueléticos. Com base nas características clínicas, morfológicas e imunológicas, três distúrbios — polimiosite, dermatomiosite e miosite por corpo de inclusão — foram descritos. Cada um pode ocorrer isoladamente ou com outras doenças imunomediadas, particularmente esclerose sistêmica. Eles serão discutidos no Capítulo 22.

Doença Mista do Tecido Conjuntivo

A doença mista do tecido conjuntivo é um distúrbio com características clínicas que se sobrepõem às do LES, esclerose sistêmica e polimiosite. A doença é caracterizada sorologicamente por títulos elevados de anticorpos para a ribonucleoproteína U1. Normalmente, o paciente apresenta sinovite dos dedos, fenômeno de Raynaud e miosite leve. O envolvimento renal é discreto e há uma resposta favorável aos corticosteroides, pelo menos em curto prazo. Como essas características clínicas são compartilhadas com outras doenças, a doença mista do tecido conjuntivo pode não ser uma entidade distinta e, de fato, pode evoluir ao longo do tempo para o LES clássico ou para esclerose sistêmica. No entanto, a progressão para outros distúrbios autoimunes não é universal, e pode haver uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

forma de doença mista do tecido conjuntivo que é distinta das outras doenças autoimunes. Complicações graves da doença mista do tecido conjuntivo incluem hipertensão pulmonar, doença pulmonar intersticial e doença renal.

Poliarterite Nodosa e Outras Vasculites

A poliarterite nodosa pertence a um grupo de distúrbios caracterizados pela inflamação necrosante das paredes dos vasos sanguíneos com forte evidência para uma base imunológica. Qualquer tipo de vaso pode ser acometido — artérias, arteríolas, veias ou capilares. Essas vasculites são discutidas no Capítulo 10.

Doença Relacionada com IgG4

A doença relacionada com IgG4 (IgG4-RD) é um distúrbio fibroinflamatório recentemente descrito, caracterizado por infiltrados teciduais ricos em plasmócitos produtores de anticorpos IgG4 e linfócitos, particularmente células T, associados à fibrose e flebite obliterante (Fig. 5.30). O distúrbio muitas vezes está, mas nem sempre, associado a elevadas concentrações séricas de IgG4. O aumento do número de plasmócitos produtores de IgG4 no tecido são uma condição *sine qua non* desse distúrbio. A doença relacionada com IgG4 já foi descrita em praticamente todos os sistemas orgânicos, incluindo a árvore biliar, glândulas salivares, tecidos periorbitários, rins, pulmões, linfonodos, meninges, aorta, mama, próstata, tireoide, pericárdio e pele. Muitas condições consideradas, há muito tempo, de órgãos únicos, agora são parte do espectro IgG4-RD. Estas incluem a *síndrome de Mikulicz* (aumento e fibrose das glândulas salivares e lacrimais), *tireoidite de Riedel, fibrose retroperitoneal idiopática, pancreatite autoimune e pseudotumores inflamatórios* da órbita, pulmões e rins, para citar algumas. A doença acomete mais homens de meia idade e idosos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

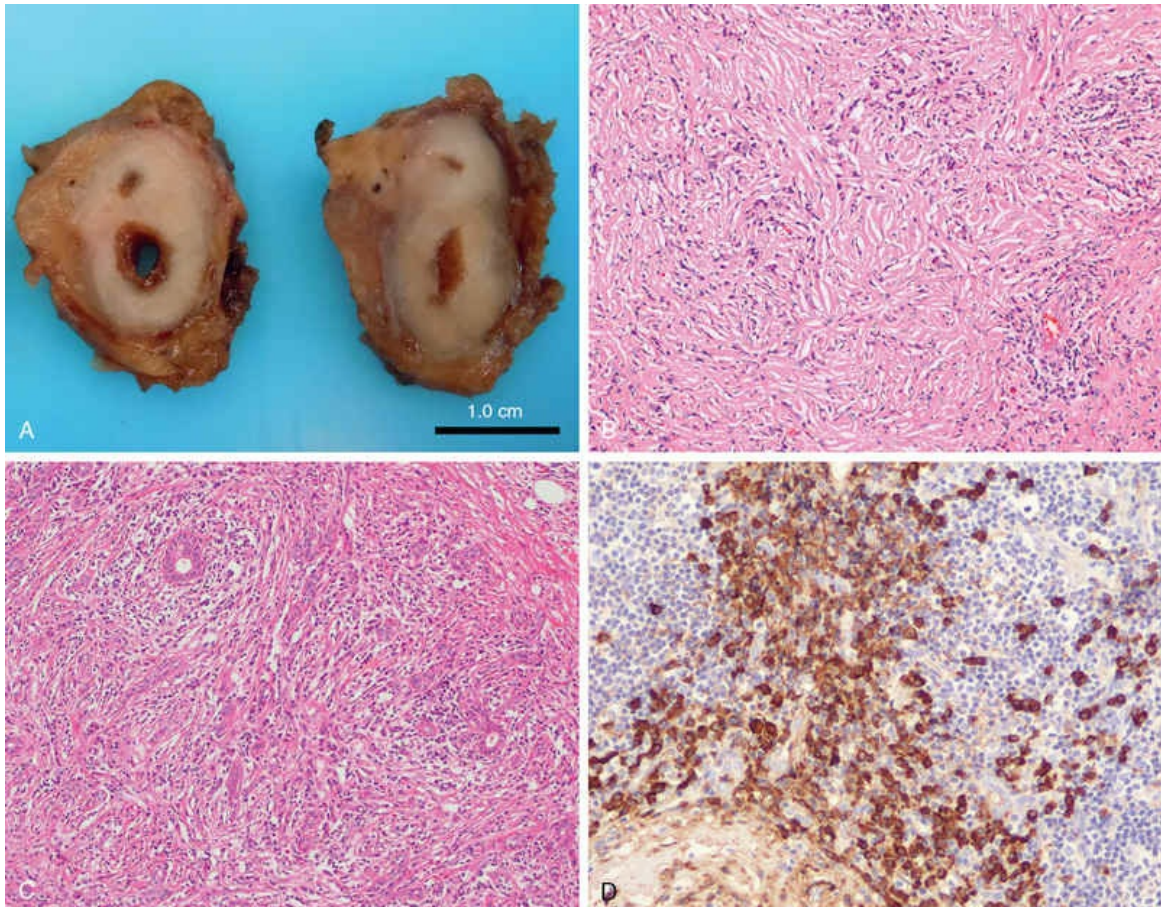



FIGURA 5.30 Doença relacionada com IgG4: lesões representativas. (A) Ducto biliar exibindo colangite esclerosante. (B) Área esclerótica do ducto biliar com fibrose estoriforme. (**C**) Glândula submandibular com infiltrado linfoplasmocitário e espirais de fibrose. (D) Corte de uma glândula lacrimal envolvida, corada com um anticorpo contra IgG4, mostrando um grande número de plasmócitos produtores de IgG4. (De Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, et al: IgG4-related disease. Lancet 385:1460, 2015.)

A patogenia desta condição não é compreendida e, embora a produção de IgG4 em lesões seja uma característica da doença, não se sabe se esse tipo de anticorpo contribui na patologia. O papel-chave das células B é corroborado por ensaios clínicos nos quais o esgotamento das células B por reagentes anticélulas B, como rituximab, proporcionou benefício clínico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Rejeição de transplantes

A principal barreira ao transplante é o processo de *rejeição*, no qual o sistema imune do receptor reconhece o enxerto como estranho e o ataca. A chave para o transplante bem-sucedido tem sido o desenvolvimento de terapias que evitam ou minimizam a rejeição. A rejeição do transplante é discutida aqui porque envolve várias reações imunológicas que são a base das doenças inflamatórias imunomediadas.

Reconhecimento e Rejeição de Aloenxertos

A rejeição é um processo no qual linfócitos T e anticorpos, produzidos contra antígenos do enxerto, reagem e destroem o enxerto. Adiante discutiremos como isso ocorre.

Reconhecimento de Aloantígenos do Enxerto

As principais diferenças antigênicas entre um doador e um receptor que resultam na rejeição de transplantes são as diferenças nos alelos HLA. Os enxertos permutados entre indivíduos da mesma espécie são chamados *aloenxertos*. Como os genes HLA são altamente polimórficos, existem sempre algumas diferenças entre indivíduos (exceto, é claro, nos gêmeos idênticos). Após o transplante, as células T do receptor reconhecem os antígenos do doador do enxerto (antígenos alogênico ou aloantígenos) por duas vias. Os antígenos do enxerto são apresentados diretamente às células T receptoras pelas APCs do enxerto, ou os antígenos do enxerto são capturados pelas APCs do hospedeiro, processados (como qualquer outro antígeno estranho) e apresentados às células T do hospedeiro. Estes processos são chamados vias direta e indireta de reconhecimento dos aloantígenos. Ambas as vias conduzem à ativação de células T CD8 + , que se desenvolvem em CTLs, e das células T CD4 + , que se tornam células efetoras produtoras de citocinas, principalmente células T_H1. Não conhecemos a importância relativa dessas vias na rejeição dos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aloenxertos. A via direta pode ser mais importante para a rejeição aguda mediada por CTL e a via indireta pode desempenhar um papel maior na rejeição crônica, descrita mais tarde.

A frequência de células T que podem reconhecer os antígenos estranhos em um enxerto é muito maior do que a frequência de células T específicas para qualquer microrganismo. Por esta razão, as respostas imunes aos aloenxertos são mais fortes do que as respostas aos agentes patogênicos. Previsivelmente, essas reações fortes podem destruir os enxertos rapidamente e seu controle requer poderosos agentes imunossupressores.

Mecanismos de Rejeição do Enxerto

A rejeição do enxerto é classificada como hiperaguda, aguda e crônica, com base nas características clínicas e patológicas. Esta classificação foi elaborada por nefrologistas e patologistas com base na rejeição de aloenxertos renais e foi mantida ao longo do tempo. Cada tipo de rejeição é mediado por um determinado tipo de resposta imune. Na discussão a seguir, a descrição morfológica associada à rejeição limita-se aos aloenxertos renais, mas alterações semelhantes são observadas em outros órgãos transplantados.

- **A rejeição hiperaguda é mediada por anticorpos pré-formados especificamente para antígenos de células endoteliais do enxerto**. Os anticorpos pré-formados podem ser anticorpos IgM naturais específicos para os antígenos do grupo sanguíneo ou podem ser anticorpos específicos para moléculas MHC alogênicas que foram induzidas pela exposição prévia através de transfusões sanguíneas, gravidez ou transplante de órgãos. Imediatamente após a implantação do enxerto e o restauro do fluxo sanguíneo, os anticorpos se ligam aos antígenos no endotélio do enxerto e ativam o sistema complemento e o sistema de coagulação, o que causa lesão endotelial, formação de trombo e necrose isquêmica do enxerto (Fig. 5.31A). A rejeição hiperaguda não é um problema comum, porque cada doador e receptor são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

compatíveis para o tipo de sangue e os potenciais receptores são testados para anticorpos contra as células do doador provável em um teste chamado *prova cruzada*.

Morfologia

Na rejeição hiperaguda, o rim afetado torna-se rapidamente cianótico, descorado e anúrico. Praticamente todas as arteríolas e artérias apresentam necrose fibrinosa aguda das paredes e estreitamento ou completa oclusão dos lúmens por trombos (Fig. 5.31B). Os neutrófilos se acumulam rapidamente dentro das arteríolas, dos glomérulos e dos capilares peritubulares. À medida que essas alterações se intensificam e se tornam difusas, os capilares glomerulares também sofrem oclusão trombótica e, eventualmente, o córtex renal sofre necrose total (infarto). O rim afetado não é funcional e precisa ser removido.

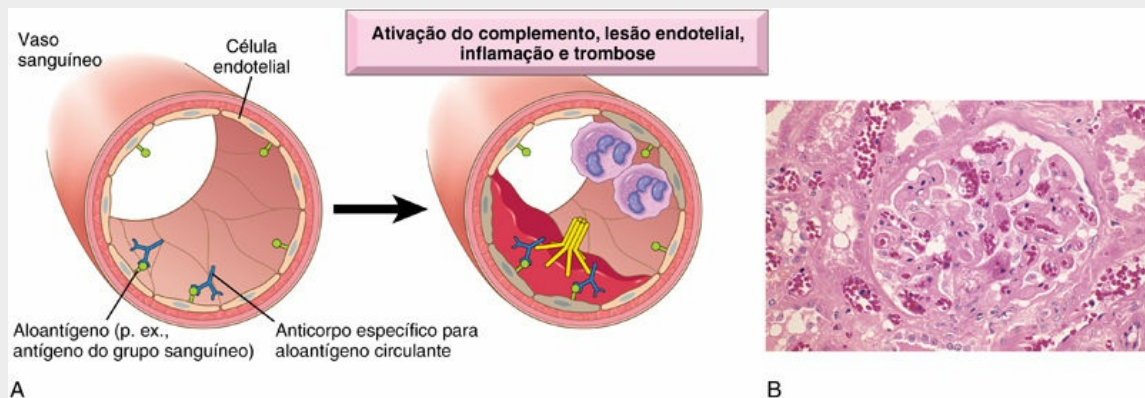



FIGURA 5.31 Rejeição hiperaguda. (A) A deposição de anticorpos no endotélio e a ativação do complemento causam trombose. (B) Rejeição hiperaguda de um aloenxerto renal que exibe trombos de fibrina e plaquetas, e lesão isquêmica grave no glomérulo.

- **A rejeição aguda é mediada por células T e anticorpos que são ativados por aloantígenos no enxerto.** Ocorre dentro de dias ou semanas após o transplante e é a principal causa de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

falha precoce do enxerto. Também pode aparecer de repente, meses ou mesmo anos depois, após a imunossupressão ser reduzida ou interrompida. Com base no papel das células T ou anticorpos, a rejeição aguda é dividida em dois tipos, embora na maioria dos enxertos rejeitados ambos os padrões estejam presentes.

Na *rejeição celular aguda*, os CTLs CD8+ podem destruir diretamente as células do enxerto, ou as células CD4+ secretam citocinas e induzem inflamação, o que danifica o enxerto (Fig. 5.32A). As células T também podem reagir contra os vasos de enxerto, causando lesões vasculares. A terapia imunossupressora atual é projetada principalmente para prevenir e reduzir a rejeição aguda, bloqueando a ativação de células T alorreativas.

Morfologia

A rejeição celular aguda (mediada por células T) pode desencadear dois padrões diferentes de injúria.

- No *padrão tubulointersticial* (às vezes chamado tipo I), há inflamação intersticial extensa e inflamação tubular (tubulite) associada à lesão tubular focal (Fig. 5.32B). Como seria de esperar, os infiltrados inflamatórios contêm linfócitos T CD4+ e CD8+ ativados.
- O *padrão vascular* exibe inflamação dos vasos (tipo II) (Fig. 5.32C) e, às vezes, necrose das paredes dos vasos (tipo III). Os vasos afetados apresentam células endoteliais edemaciadas e, localmente, são observados linfócitos entre o endotélio e a parede vascular, determinando o achado denominado *endotelite* ou *arterite da íntima*. O reconhecimento da rejeição celular é importante porque, na ausência de rejeição humoral associada, a maioria dos pacientes responde bem à terapia imunossupressora.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

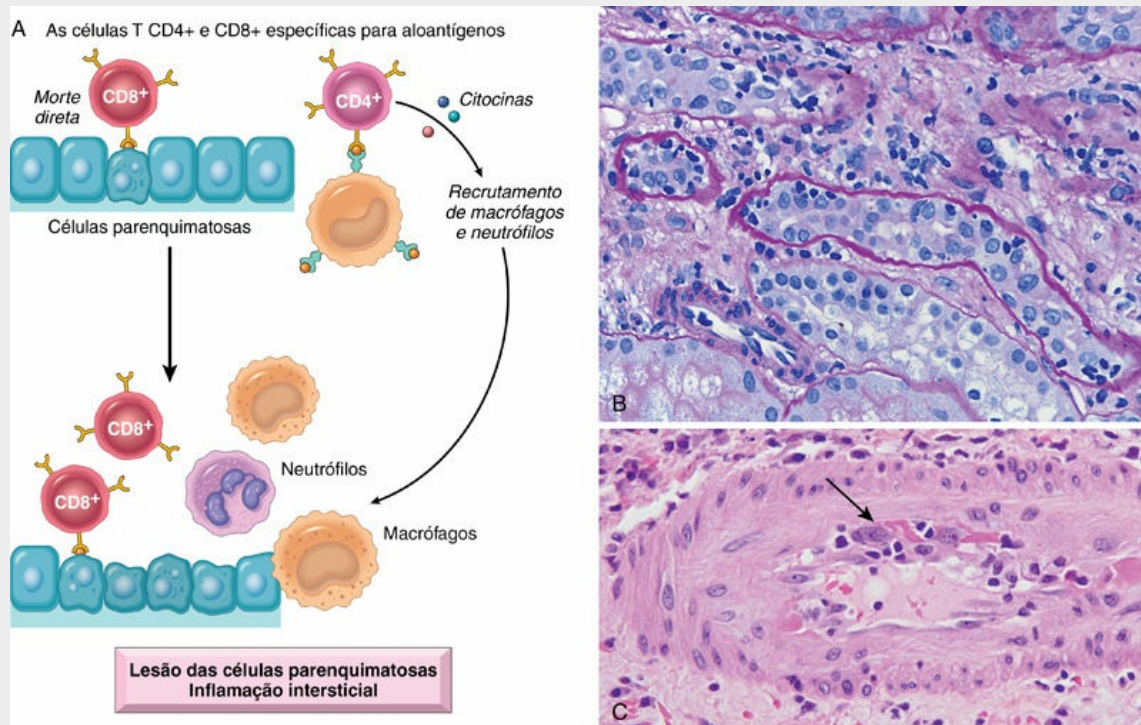



FIGURA 5.32 Rejeição celular aguda. (A) Destruição das células do enxerto pelas células T. A rejeição aguda mediada por células T envolve a morte direta das células do enxerto por CTLs CD8+ e inflamação causada por citocinas produzidas por células T CD4. (B) Rejeição celular aguda do enxerto renal, manifestada por células inflamatórias no interstício e entre células epiteliais dos túbulos (tubulite). Os túbulos colapsados são revestidos por membranas basais onduladas. (C) Vasculite de rejeição do enxerto renal. Uma arteríola é exibida mostrando as células inflamatórias atacando e minando o endotélio (endotelite) (*seta*). (Cortesia dos Drs. Zoltan Laszik and Kuang-Yu Jen, Department of Pathology, University of California, São Francisco, Califórnia.)

Na *rejeição aguda mediada por anticorpos* (*vascular ou humoral*), os anticorpos se ligam ao endotélio vascular e ativam o complemento através da via clássica (Fig. 5.33A). A inflamação resultante e o dano endotelial causam falha do enxerto.

Morfologia

A rejeição aguda mediada por anticorpos manifesta-se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

principalmente por meio de lesões aos glomérulos e pequenos vasos sanguíneos. Normalmente, há inflamação dos glomérulos e capilares peritubulares (Fig. 5.33B) associada à deposição de produtos do complemento, que é resultado da ativação do sistema complemento pela via clássica dependente de anticorpos (Fig. 5.33C). Os pequenos vasos também podem apresentar trombose focal.

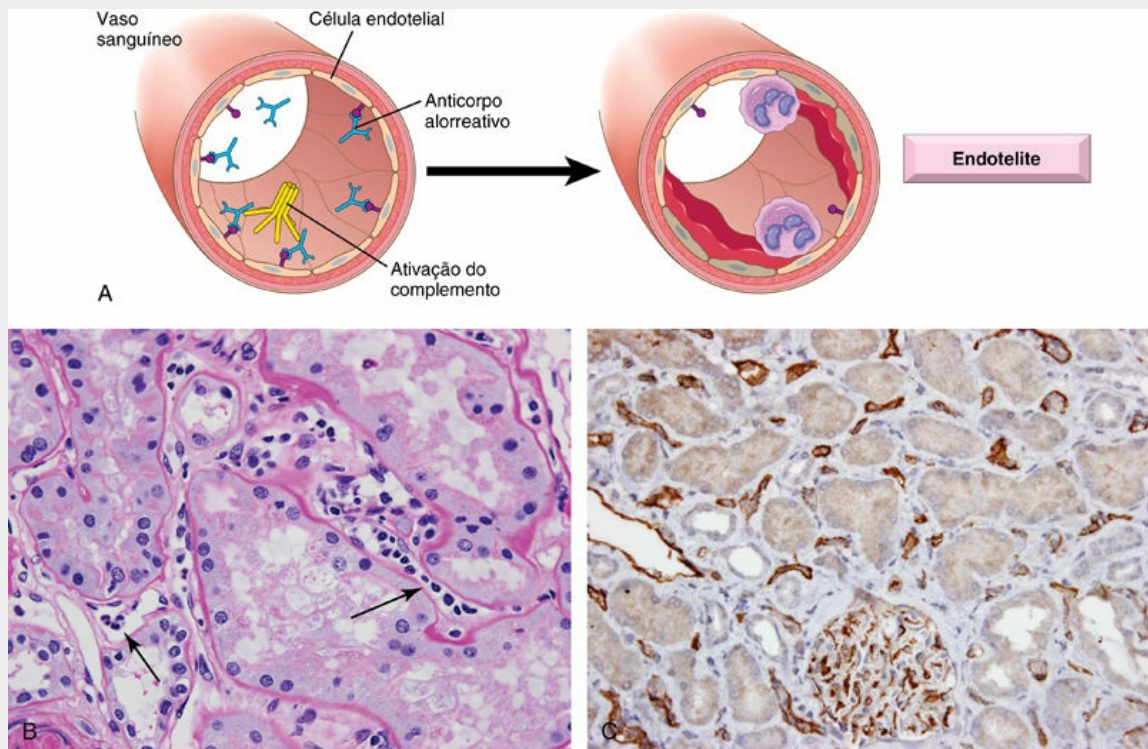



FIGURA 5.33 Rejeição aguda mediada por anticorpos (humoral). (A) Lesão do enxerto causada pela deposição de anticorpos nos vasos. (B) Micrografia óptica mostrando inflamação (capilarite) nos capilares peritubulares (*setas*) do enxerto renal. (C) A coloração com imunoperoxidase mostra a deposição de C4d em capilares peritubulares e em um glomérulo. (Cortesia do Dr. Zoltan Laszik, Department of Pathology, University of California, São Francisco, Califórnia.)

- **A rejeição crônica é uma forma indolente de dano ao enxerto que ocorre ao longo de meses ou anos, causando perda progressiva da função do enxerto.** A rejeição crônica se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

manifesta como *fibrose* intersticial e estreitamento gradual dos vasos sanguíneos do enxerto (*arteriosclerose do enxerto*). Em ambas as lesões, acredita-se que os culpados sejam as células T que reagem contra aloantígenos do enxerto e secretam citocinas, o que estimula a proliferação e atividade dos fibroblastos e células musculares lisas vasculares no enxerto (Fig. 5.34A). Aloanticorpos também contribuem para a rejeição crônica. Apesar de os tratamentos para prevenir ou reduzir a rejeição aguda melhorarem constantemente, proporcionando mais de 1 ano de sobrevida aos transplantes, a rejeição crônica é refratária à maioria das terapias e está se tornando a principal causa de falha no enxerto.

Morfologia

A rejeição crônica é caracterizada por alterações vasculares, muitas vezes exibindo espessamento da íntima e oclusão vascular (Fig. 5.34B). A rejeição crônica de enxertos renais mostra glomerulopatia, com duplicação da membrana basal, provavelmente secundária à lesão endotelial crônica (Fig. 5.34C) e capilarite peritubular com multicamadas de membranas basais de capilares peritubulares. A fibrose intersticial e a atrofia tubular com perda do parênquima renal podem ocorrer secundariamente às lesões vasculares (Fig. 5.34D). Infiltrado intersticial de células mononucleares é tipicamente disperso.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

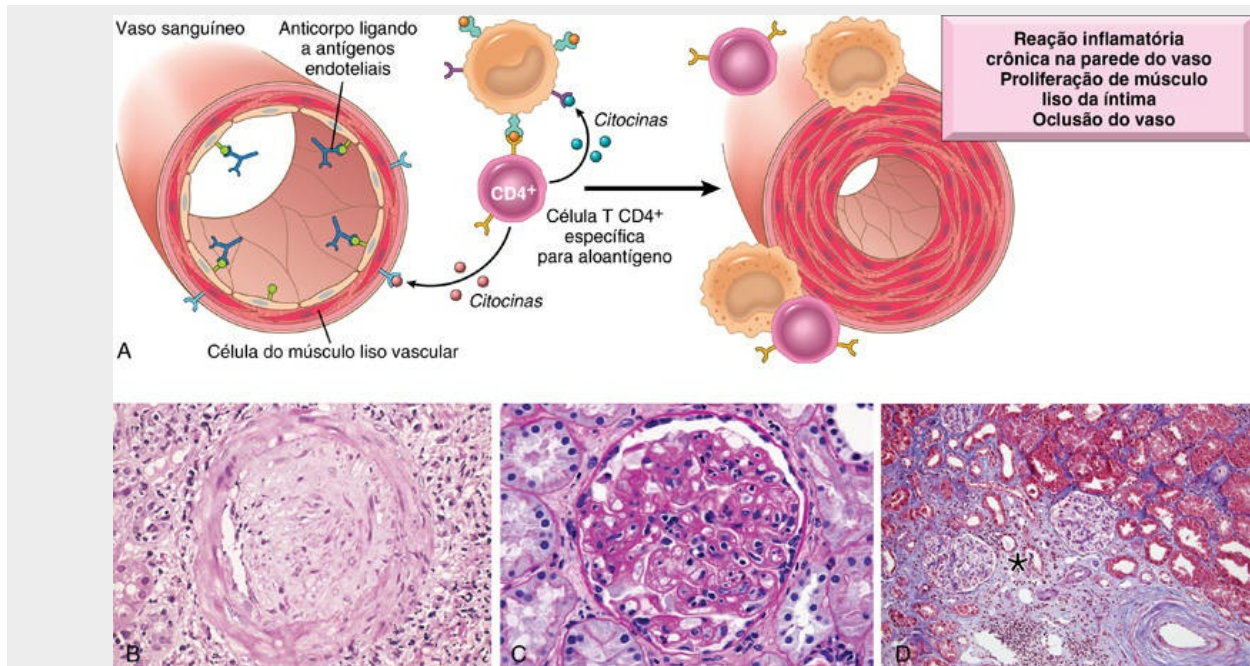



FIGURA 5.34 Rejeição crônica. (A) Arteriosclerose do enxerto causada por citocinas de células T e deposição de anticorpos. (B) Arteriosclerose do enxerto em um transplante cardíaco. (C) Glomerulopatia do transplante, a manifestação característica da rejeição mediada por anticorpos crônicos no rim. O glomérulo exibe células inflamatórias dentro das alças capilares (glomerulite), acúmulo de matriz mesangial e duplicação da membrana basal capilar. (D) Fibrose intersticial e atrofia tubular, resultante da arteriosclerose das artérias e das arteríolas em um aloenxerto renal rejeitado cronicamente. Nesta coloração com tricromo, a área azul (*asterisco*) mostra fibrose, contrastando com o rim normal (*canto superior direito*). Uma artéria mostrando arteriosclerose proeminente é mostrada (*inferior direito*). (B. Cortesia do Dr. Richard Mitchell, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. C e D. Cortesia do Dr. Zoltan Laszik, Department of Pathology, University of California, São Francisco, Califórnia.)

Métodos de Aumento da Sobrevida do Enxerto

Como as moléculas HLA são os principais alvos na rejeição do transplante, a maior compatibilidade entre doador e receptor melhora a sobrevida do enxerto. A compatibilidade HLA é a mais benéfica para os transplantes renais de doadores vivos aparentados que para outros tipos de transplantes, e a sobrevida aumenta à medida que há maior número de *loci* compatíveis. No entanto, com o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aperfeiçoamento dos fármacos imunossupressores, a compatibilidade HLA não é mais realizada para o transplante de coração, pulmão, fígado e ilhotas; nesses casos, o receptor geralmente necessita de um transplante de urgência, e outras considerações, como compatibilidade anatômica, assumem maior importância prática.

A imunossupressão do receptor é uma necessidade em todos os transplantes de órgãos, exceto no caso de gêmeos idênticos. Atualmente, medicamentos como ciclosporina, FK506, mofetil micofenolato (MMF), rapamicina, azatioprina, corticosteroides, globulina antitimocítica e os anticorpos monoclonais (p. ex., anti-CD3 monoclonal) são utilizados. A ciclosporina e o FK506 suprimem a imunidade mediada por células T por inibição da transcrição de genes de citocinas, particularmente, o gene da IL-2. Embora a imunossupressão tenha possibilitado o transplante de muitos órgãos, ela tem seus próprios problemas. A imunossupressão desencadeia maior suscetibilidade às infecções oportunistas por fungos, vírus e outras. A reativação de vírus latentes, como o citomegalovírus (CMV) e o poliomavírus, são complicações frequentes. Os pacientes imunossuprimidos também apresentam maior risco de desenvolver tumores induzidos por vírus, como linfomas induzidos pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e carcinomas de células escamosas induzidas pelo papilomavírus humano (HPV). Para contornar os efeitos adversos da imunossupressão, muito esforço é dedicado para induzir a tolerância específica nas células T do receptor ao doador. Uma das estratégias é impedir que as células T do hospedeiro recebam sinais coestimuladores das DC do doador durante a fase inicial de sensibilização. Isto pode ser alcançado pela administração de agentes que bloqueiam a interação das moléculas B7 nas DCs do enxerto e os receptores CD28 nas células T do hospedeiro, o que, interrompe o segundo sinal para a ativação das células T, induzindo apoptose das células T ou anergia. Outras abordagens incluem a injeção, no receptor do transplante, de células T reguladoras enriquecidas com células específicas para aloantígenos do doador; esses testes ainda estão no início.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Transplante de Células-tronco Hematopoéticas

O uso de transplantes de células-tronco hematopoéticas (HSC) para doenças malignas hematológicas, síndromes de insuficiência da medula óssea (como anemia aplásica) e distúrbios causados por defeitos de HSC hereditários (como anemia falciforme, talassemia, e imunodeficiência) está aumentando em número a cada ano. O transplante de células-tronco hematopoéticas "alteradas" geneticamente, obtidas de pacientes afetados, pode ser útil no tratamento de formas hereditárias de imunodeficiência. Historicamente, as HSCs foram obtidas a partir da medula óssea, mas atualmente são colhidas a partir do sangue periférico depois de ser mobilizadas na medula óssea pela administração de fatores de crescimento hematopoéticos ou pelo sangue do cordão umbilical de recém-nascidos, uma fonte rica de HSCs. Na maioria das condições em que o transplante HSC está indicado, o receptor é irradiado ou tratado com quimioterapia para destruir o sistema imune (e às vezes, células cancerosas) e "abrir" nichos no microambiente da medula que nutram as HSCs, permitindo assim que as HSCs transplantadas sejam enxertadas. Dois grandes problemas complicam essa forma de transplante e os distinguem dos transplantes de órgãos sólidos: doença do enxerto *versus* hospedeiro e imunodeficiência.

Doença do Enxerto *Versus* Hospedeiro (GVHD)

A GVHD (*Graft-Versus-Host-Disease*) ocorre quando células imunologicamente competentes (ou seus precursores) são transplantadas em um receptor imunologicamente comprometido, e as células transferidas reconhecem aloantígenos no hospedeiro e atacam seus tecidos. Isso pode ser observado mais comumente no quadro de transplante de HSC mas, raramente, pode ocorrer após o transplante de órgãos sólidos ricos em células linfoides (p. ex., fígado). Ao receber o transplante de HSCs alogênicas, o hospedeiro imunologicamente comprometido não pode rejeitar o enxerto, mas as células T presentes no enxerto do doador reconhecem o tecido do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hospedeiro como estranho e reagem contra ele. Isso resulta na ativação de células T CD4+ e CD8+ , causando inflamação e morte das células do hospedeiro. Para tentar minimizar a GVHD, transplantes de HSC são realizados entre o doador e o receptor que são cuidadosamente analisados para compatibilidade HLA usando métodos precisos baseados no sequenciamento de DNA. Existem duas formas de GVHD.

- A *GVHD aguda* (que ocorre dias a semanas após o transplante) causa necrose celular epitelial em três órgãos principais: fígado, pele e intestino. A destruição dos pequenos ductos biliares provoca icterícia, e o desenvolvimento de ulceração da mucosa intestinal, que resulta em diarreia sanguinolenta. O envolvimento cutâneo (Fig. 5.35) manifesta-se como exantema cutâneo, que aparece caracteristicamente primeiro no pescoço, orelhas, palmas das mãos e solas dos pés, e então se torna generalizado.
- A *GVHD crônica* pode ocorrer após a síndrome aguda ou pode ocorrer de forma insidiosa. Os pacientes desenvolvem lesões cutâneas semelhantes às da esclerose sistêmica (discutidas anteriormente) e manifestações que imitam outros distúrbios autoimunes.

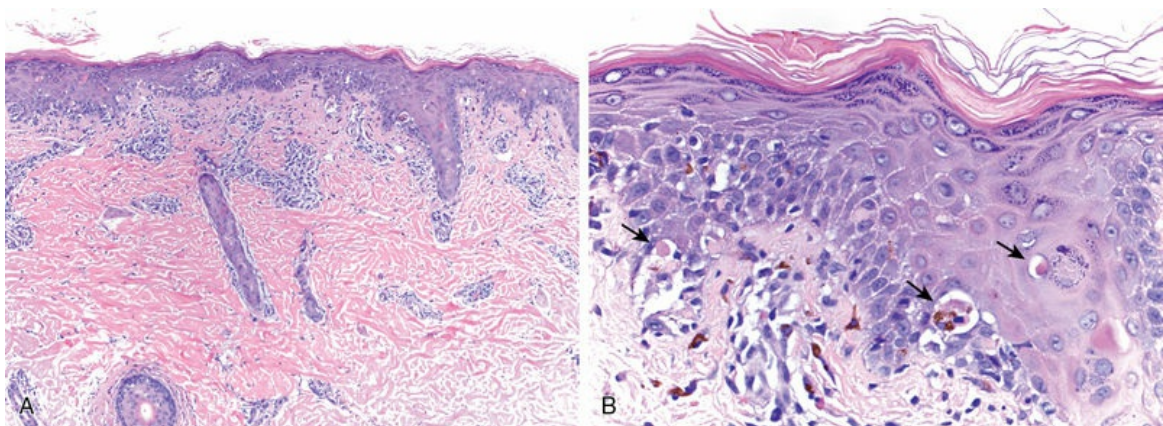



FIGURA 5.35 Doença aguda de enxerto *versus* hospedeiro (GVHD) envolvendo a pele. (A) Morte celular epitelial dispersa, e infiltrados dérmicos de células mononucleares (linfócitos e macrófagos). (B)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Células epiteliais mortas (*setas*).

Como a GVHD é mediada por linfócitos T contidos nas células doadoras transplantadas, o esgotamento das células T do doador antes do transplante praticamente elimina a doença. Essa abordagem, no entanto, provou ser uma "faca de dois gumes": o rico de GVHD é reduzido, mas há aumento da incidência de recorrência tumoral nos pacientes leucêmicos, e de linfoma B relacionado com o EBV, além de falhas do enxerto. Parece que as células T multifuncionais não só medeiam a GVHD, como também são necessárias para enxertia das HSCs transplantadas, supressão de clones de células B infectadas por EBV e controle das células leucêmicas.

Imunodeficiências

Frequentemente são de duração prolongada em receptores de transplantes de HSC. Entre as muitas razões para essa deficiência está incluída a reconstituição lenta do sistema imune adaptativo (derivado de HSC doadoras), após o sistema imune do receptor ser destruído, ou suprimido, para permitir o estabelecimento do enxerto. Durante os muitos meses que podem ser necessários para a reconstituição imune, os receptores ficam suscetíveis a vários tipos de infecções, principalmente virais, como por CMV e EBV.

Resumo

Reconhecimento e rejeição de transplantes

- A rejeição de transplantes de órgãos sólidos é iniciada principalmente pelas células T do hospedeiro que reconhecem os antígenos HLA estranhos do enxerto, diretamente (por APC no enxerto) ou indiretamente (após a implantação do enxerto e posterior apresentação por APCs do hospedeiro).
- Tipos e mecanismos de rejeição de enxertos de órgãos sólidos são:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Rejeição hiperaguda*: os anticorpos pré-formados contra o doador se ligam ao endotélio do enxerto imediatamente após o transplante, levando a trombose, lesão isquêmica e rápida falha no enxerto.
    - *Rejeição celular aguda*: as células T destroem o parênquima do enxerto (e vasos) por citotoxidade e reações inflamatórias.
    - *Rejeição aguda mediada por anticorpos* (humoral): os anticorpos danificam a vasculatura do enxerto.
    - *Rejeição crônica*: dominada pela arteriosclerose, esse tipo é causado por ativação das células T e anticorpos. As células T secretam citocinas que induzem a proliferação das células musculares lisas vasculares e os anticorpos causam lesão endotelial. As lesões vasculares e as reações das células T causam fibrose no parênquima.
- O tratamento da rejeição do enxerto depende de fármacos imunossupressores, que inibem as respostas imunes contra o enxerto.
- O transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCs) necessita de uma cuidadosa compatibilidade do doador e do receptor, e muitas vezes é complicado pela doença do enxerto *versus* hospedeiro (GVHD) e por imunodeficiência.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Síndromes de imunodeficiência

As imunodeficiências podem ser divididas em *distúrbios de imunodeficiência primária* (*ou congênita*), que são geneticamente determinadas, e *imunodeficiências secundárias* (*ou adquiridas*), que podem surgir como complicações de cânceres, infecções, desnutrição ou efeitos colaterais de imunossupressão, irradiação ou quimioterapia para câncer e outras doenças. **As imunodeficiências manifestam-se clinicamente por meio do aumento das infecções, que podem ser adquiridas ou devido à reativação de infecções latentes.** As síndromes de imunodeficiência primária são acidentes da natureza que fornecem informações valiosas sobre algumas das moléculas críticas para o desenvolvimento do sistema imune. Paradoxalmente, várias imunodeficiências também estão associadas a distúrbios autoimunes, talvez porque a deficiência resulte na perda de mecanismos regulatórios ou na persistência de infecções que promovem a autoimunidade. Aqui discutiremos brevemente as imunodeficiências primárias mais importantes e mais bem definidas, e em seguida há uma descrição mais detalhada sobre a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), o exemplo mais devastador de imunodeficiência secundária.

Imunodeficiências Primárias (Hereditárias)

As imunodeficiências primárias são doenças genéticas hereditárias que prejudicam os mecanismos da imunidade inata (fagócitos, células NK ou complemento) ou a imunidade adaptativa humoral e/ou celular (mediada por linfócitos B e linfócitos T, respectivamente). Essas imunodeficiências geralmente são detectadas na infância, entre 6 meses e 2 anos de idade, e o sinal indicador é a suscetibilidade a infecções recorrentes. Com o avanço na área de análises genéticas, as mutações responsáveis por muitas dessas doenças atualmente são conhecidas (Fig. 5.36). Nessa seção apresentamos exemplos de imunodeficiências, começando pelos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

defeitos mais comuns relacionados com a maturação e ativação dos linfócitos B e linfócitos T, e então os distúrbios da imunidade inata.

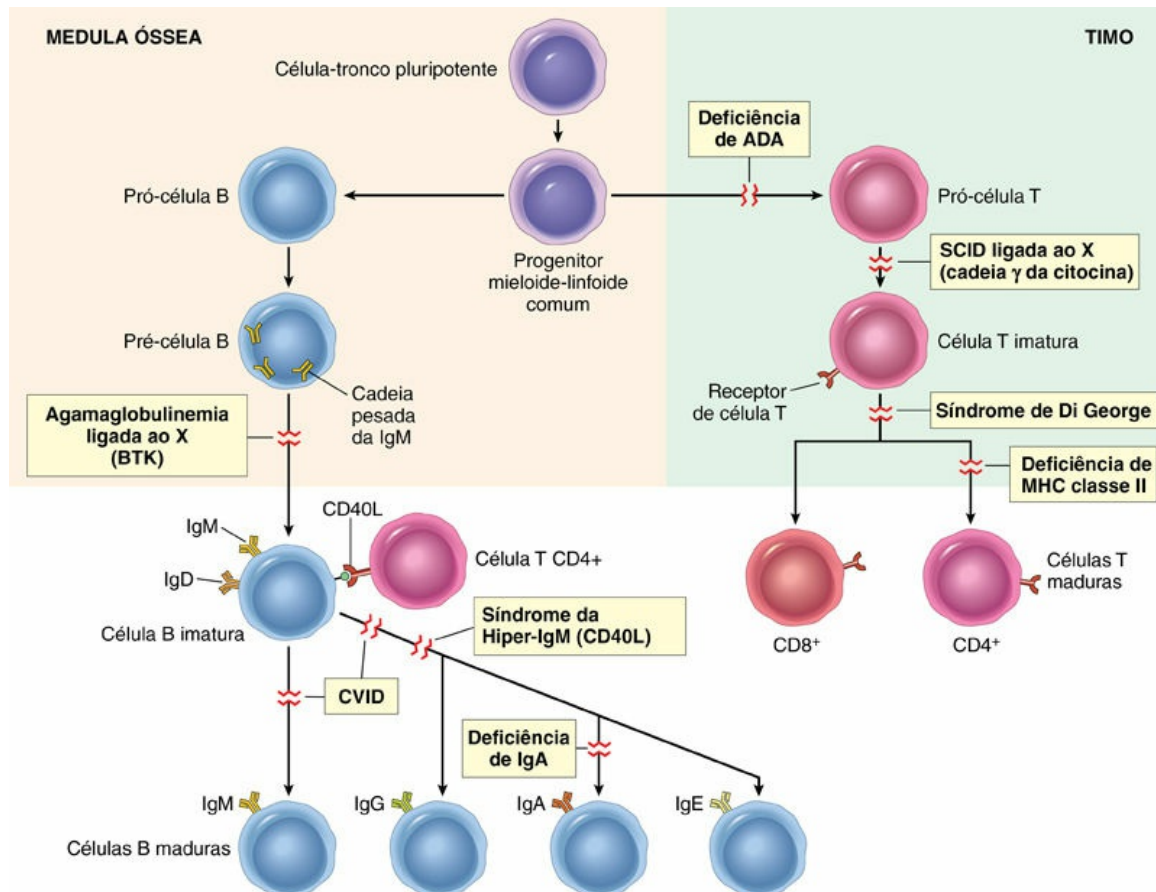



FIGURA 5.36 Doenças de imunodeficiências primárias. São apresentadas as principais vias de desenvolvimento de linfócitos e seus bloqueios nas doenças de imunodeficiência primária selecionadas. Os genes afetados estão indicados entre parênteses em alguns distúrbios. *ADA*, adenosina desaminase; *CD40L*, ligante CD40 (também conhecido como *CD154*); *CVID*, imunodeficiência variável comum; *SCID*, imunodeficiência combinada grave.

Imunodeficiência Combinada Grave

A imunodeficiência combinada grave (*Sever Combined Immunodeficiency* – SCID) abrange inúmeras síndromes geneticamente distintas, todas com problemas no desenvolvimento de linfócitos T e/ou linfócitos B maduros e defeitos tanto na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

imunidade humoral como na imunidade mediada por células. As crianças afetadas apresentam sapinho (candidíase bucal), exantema cutâneo grave e problemas de crescimento. Alguns bebês desenvolvem um exantema cutâneo generalizado logo após o nascimento porque as células T maternas são transferidas através da placenta e atacam o feto, causando GVHD. Crianças com SCID são extremamente suscetíveis a infecções recorrentes e graves por uma ampla gama de agentes patogênicos, incluindo *Candida albicans*, *Pneumocystis jiroveci*, *Pseudomonas*, citomegalovírus, varicela e inúmeras bactérias. Sem o transplante de HSCs, a morte ocorre ainda no primeiro ano de vida. A prevalência geral da doença é de aproximadamente 1 em 65.000 a 1 em 100.000, mas é 20 a 30 vezes mais frequente em algumas populações de nativos americanos.

Apesar das manifestações clínicas comuns nas diferentes formas de SCID, os defeitos subjacentes são muito variados. Frequentemente, o defeito reside no compartimento das células T, com comprometimento secundário na imunidade humoral. Duas formas principais são descritas a seguir.

- *SCID ligado ao X*. **Aproximadamente metade dos casos de SCID está ligada ao X e é causada por mutações no gene que codifica a cadeia γ (γc) comum compartilhada pelos receptores das citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15.** Destas citocinas, a sinalização defeituosa de IL-7 é a base subjacente mais importante de SCID, porque esta citocina é responsável por estimular a sobrevivência e expansão de precursores de células B e T imaturos nos órgãos linfoides primários.
- *SCID autossômica recessiva*. **Outros 40 a 50% dos casos de SCID seguem um padrão de herança autossômica recessiva, com aproximadamente metade destes causados por mutações na adenosina desaminase (ADA), uma enzima envolvida no metabolismo da purina.** A deficiência de ADA resulta em acúmulo de metabólitos da adenosina e da desoxiadenosina trifosfato, o que inibe a síntese do DNA e é tóxico para os linfócitos. Outras formas autossômicas recessivas de SCID são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

causadas por vários defeitos em outra via metabólica da purina, falha primária de expressão do MHC classe II, ou mutações em genes que codificam a recombinase responsável pelo rearranjo de genes de receptores de antígenos de linfócitos.

Morfologia

Os achados histopatológicos na SCID dependem do defeito principal. Nas duas formas mais comuns (mutação γc e deficiência de ADA), o timo apresenta-se pequeno e desprovido de células linfoides. Na SCID ligada ao X, o timo contém lóbulos de células epiteliais indiferenciadas que se assemelham ao timo fetal, enquanto na SCID causada pela deficiência de ADA, podem ser encontrados resquícios dos corpúsculos de Hassall. Em ambas as doenças, outros tecidos linfoides também se apresentam hipoplásicos, com depleção acentuada das áreas de células T e, em alguns casos, tanto das zonas de células T como das células B.

Atualmente, o transplante de HSC é o principal recurso de tratamento. A SCID ligada ao X é a primeira doença na qual a terapia genética foi bem-sucedida. Para a terapia genética, um gene γc normal é expresso usando um vetor viral nas HSCs retiradas dos pacientes, e as células são então transplantadas de volta aos pacientes. A experiência clínica é pequena, mas alguns pacientes mostraram reconstituição imune por vários anos após a terapia. Infelizmente, no entanto, cerca de 20% dos pacientes que receberam um vetor viral de primeira geração desenvolveram leucemia linfoblástica aguda de células T (T-ALL), o que alerta para os perigos dessa abordagem particular de terapia genética. A proliferação descontrolada de células T provavelmente é o resultado da integração do vírus ao genoma perto de um oncogene, o que causa ativação do oncogene e possivelmente também por causa da vantagem de crescimento conferida pelo gene γc normal introduzido. Os ensaios atuais estão

******ebook converter DEMO Watermarks*******

usando novos vetores com características de segurança incorporadas. Pacientes com deficiência de ADA também foram tratados com transplante de HSC e, mais recentemente, com administração da enzima ou terapia genética envolvendo a introdução de um gene ADA normal nos precursores de células T.

Agamaglobulinemia Ligada ao X

A agamaglobulinemia ligada ao X (XLA), ou doença de Bruton, é caracterizada pela incapacidade das células pré-B se diferenciarem em células B maduras, o que resulta na ausência de anticorpos (gamaglobulina) no sangue como o nome indica. É uma das formas mais comuns de imunodeficiência primária, ocorre com frequência de cerca de 1 em 100.000 crianças do sexo masculino. Durante a maturação normal das células B, os genes da cadeia pesada da imunoglobulina (Ig) são rearranjados primeiro, e em seguida os genes da cadeia leve. Em cada estágio, são recebidos sinais de componentes expressos pelo receptor de antígeno que estimula a maturação em direção ao próximo estágio. Esses sinais atuam como controles de qualidade, assegurando que proteínas receptoras corretas sejam produzidas. Na XLA, o amadurecimento das células B é interrompido após o rearranjo inicial do gene da cadeia pesada, por causa de mutações em uma tirosina cinase que está associada ao receptor de células pré-B e envolvida na transdução de sinal pré-célula B. Esta cinase é chamada *tirosina cinase de Bruton* (*BTK*). Quando a BTK não é funcional, o receptor pré-célula B não pode sinalizar para que as células prossigam ao longo da via de maturação. Como resultado, as cadeias leves das Ig não são produzidas e a molécula completa de Ig contendo cadeias pesadas e leves não pode ser montada e transportada para a membrana celular, embora cadeias pesadas livres possam ser encontradas no citoplasma. Como o gene *BTK* está no cromossomo X, o distúrbio só é observado no sexo masculino. Casos esporádicos com as mesmas características foram descritos em mulheres, possivelmente devido a mutações em outros genes que atuam na mesma via.

Classicamente, a doença é caracterizada por profunda redução no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

número de células B sanguíneas e nos órgãos linfoides secundários, e na ausência de centros germinativos e plasmócitos nesses órgãos. O número de células T e a resposta podem estar normais.

A doença geralmente não se torna evidente até por volta dos 6 meses de idade, quando os anticorpos maternos que foram transportados através da placenta são esgotados. Na maioria dos casos, infecções bacterianas recorrentes do trato respiratório, como faringite aguda e crônica, sinusite, otite média, bronquite e pneumonia, chamam a atenção para o defeito imune subjacente. Quase sempre, os microrganismos causais são *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus*, que normalmente são opsonizados por anticorpos e eliminados por fagocitose. Como os anticorpos são importantes para neutralizar determinados vírus, indivíduos com esta doença também são suscetíveis a algumas infecções virais, especialmente aquelas causadas por enterovírus. Estes vírus infectam o trato gastrointestinal e, a partir daí, podem se disseminar para o sistema nervoso através do sangue. Assim, a imunização com poliovírus vivo acarreta o risco de poliomielite paralítica, e as infecções por echovírus podem causar encefalite fatal. Por razões semelhantes, *Giardia lamblia*, um protozoário intestinal que normalmente é neutralizado pela secreção de IgA, causa infecções persistentes em indivíduos com este distúrbio. Muitas infecções intracelulares virais, fúngicas e por protozoárias são tratadas com sucesso pela imunidade mediada por células T intacta. Por razões pouco conhecidas, doenças autoimunes (como artrite reumatoide e dermatomiosite) ocorrem em até 35% dos pacientes com esta doença.

O tratamento da agamaglobulinemia ligada ao X é a terapia de reposição com imunoglobulina intravenosa (IVIG) a partir de *pool* de soro humano.

Síndrome de DiGeorge (Hipoplasia Tímica)

A síndrome de DiGeorge é causada por um defeito congênito no desenvolvimento do timo, o que causa defeito na maturação de células T. As células T estão ausentes nos linfonodos, baço e sangue periférico, e os lactentes com esse defeito são extremamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vulneráveis a infecções virais, fúngicas e protozoárias. Os pacientes também são suscetíveis à infecção por bactérias intracelulares, devido ao defeito da imunidade mediada por células T. As células B e as imunoglobulinas séricas geralmente não estão afetadas.

O distúrbio é uma consequência da malformação congênita que afeta a terceira e a quarta bolsa faríngea, estruturas que dão origem ao timo, glândulas paratireoides e porções da face e arco da aorta. Assim, além dos defeitos tímicos e de células T, pode haver hipoplasia da glândula paratireoide, causando tetania hipocalcêmica, bem como anormalidades adicionais do desenvolvimento da linha média. Em 90% dos casos de síndrome de DiGeorge, há uma deleção que afeta a região cromossômica 22q11, discutida no Capítulo 7. O transplante de tecido tímico tratou com sucesso algumas crianças afetadas. Em pacientes com defeitos parciais, a imunidade pode melhorar espontaneamente com a idade.

Síndrome de Hiper-IgM

Esta doença é caracterizada pela produção de níveis normais (ou mesmo supranormais) de anticorpos IgM e níveis diminuídos dos isotipos IgG, IgA e IgE; o defeito subjacente é a incapacidade das células T em ativar as células B. Conforme discutido anteriormente, muitas funções das células T auxiliares CD4+ requerem a ligação do CD40, nas células B, macrófagos e células dendríticas, pelo CD40L (também chamado *CD154*) expresso nas células T ativadas por antígeno. Essa interação desencadeia a mudança de classe de Ig e maturação por afinidade nas células B, e estimula as funções microbicidas dos macrófagos. Aproximadamente 70% dos indivíduos com síndrome da hiper-IgM apresentam a forma da doença ligada ao X, causada por mutações no gene que codifica CD40L localizado no Xq26. No restante dos pacientes, a doença é herdada em um padrão autossômico recessivo causado por mutações de perda de função que envolve CD40 ou uma enzima chamada *citidina desaminase induzida por ativação* (AID), uma enzima de edição de DNA que é necessária para troca de classe de Ig e maturação por afinidade.

Os pacientes apresentam infecções piogênicas recorrentes devido

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aos baixos níveis de anticorpos IgG opsonizantes. Aqueles que apresentam mutações em CD40L também são suscetíveis à pneumonia causada pelo microrganismo intracelular *Pneumocystis jiroveci*, porque a ativação dos macrófagos mediada por CD40L, uma reação chave da imunidade mediada por células, está comprometida. Ocasionalmente, os anticorpos IgM reagem contra as células sanguíneas, desencadeando anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia e neutropenia. Em pacientes mais velhos, pode haver proliferação de plasmócitos produtores de IgM que infiltram a mucosa do trato gastrointestinal.

Imunodeficiência Comum Variável

Essa entidade relativamente frequente, mas pouco definida, engloba um **grupo heterogêneo de distúrbios em que a característica comum é hipogamaglobulinemia, que geralmente afeta todas as classes de anticorpos, e algumas vezes apenas IgG.** O diagnóstico da imunodeficiência comum variável baseia-se na exclusão de outras causas bem definidas de diminuição da produção de anticorpos. A prevalência estimada da doença é de aproximadamente 1 em 50.000.

Embora a maioria dos pacientes apresente número normal de células B maduras, os plasmócitos estão ausentes, o que sugere um bloqueio na diferenciação das células B. De acordo com esta teoria, as áreas de células B dos tecidos linfoides (isto é, folículos linfoides dos linfonodos, baço e intestino) tendem a estar hiperplásicos. O aumento das áreas de células B pode refletir ativação incompleta, de modo que as células B podem proliferar em resposta ao antígeno, mas não se diferenciam em plasmócitos produtores de anticorpos. A produção defeituosa de anticorpos tem sido atribuída de forma variável a defeitos intrínsecos de células B, auxílio de células T deficientes ou excessiva atividade supressora de células T. Paradoxalmente, esses pacientes são propensos a desenvolver vários distúrbios autoimunes (anemia hemolítica, anemia perniciosa), bem como tumores linfoides. A imunodeficiência comum variável pode ser genética ou adquirida. Foram descobertas diferentes causas genéticas, incluindo mutações em um receptor de BAFF, uma citocina que promove a sobrevivência

******ebook converter DEMO Watermarks*******

e a diferenciação das células B, e uma molécula chamada ICOS (coestimulador induzível), um homólogo de CD28 que contribui para a função das células T auxiliares foliculares. No entanto, na maioria dos casos, a base genética é desconhecida.

Os pacientes geralmente apresentam infecções sinopulmonares bacterianas recorrentes. Cerca de 20% dos pacientes apresentam infecções recorrentes por herpes-vírus e também infecções graves por enterovírus que causam meningoencefalite. Os indivíduos que apresentam esse distúrbio também são propensos ao desenvolvimento de diarreia persistente causada por *G. lamblia*. Ao contrário da agamaglobulinemia ligada ao X, a imunodeficiência comum variável afeta ambos os sexos igualmente e o início dos sintomas são mais tardios, na infância ou na adolescência. Como na agamaglobulinemia ligada ao X, esses pacientes apresentam alta frequência de doenças autoimunes (aproximadamente 20%), incluindo artrite reumatoide. O risco de desenvolvimento de uma doença maligna linfoide também é maior e há descrição de aumento na frequência do câncer gástrico.

Deficiência de IgA isolada

Esta é a doença de imunodeficiência primária mais comum, afetando cerca de 1 em 700 indivíduos caucasianos. Conforme descrito anteriormente, a IgA é a principal imunoglobulina das secreções mucosas e, portanto, está envolvida na defesa das vias aéreas e do trato gastrointestinal. As defesas debilitadas da mucosa devido à deficiência de IgA predispõem os pacientes as infecções sinopulmonares recorrentes e à diarreia. Existe também uma associação significativa (mas inexplicável) com doenças autoimunes. A patogenia da deficiência da IgA parece envolver um bloqueio na diferenciação terminal das células B secretoras de IgA em plasmócitos. As subclasses de anticorpos IgM e IgG estão presentes em níveis normais ou mesmo excendo o normal. A base molecular para esse defeito não é compreendida.

Outros Defeitos na Ativação de Linfócitos

Muitos casos raros de defeitos de ativação de linfócitos foram

******ebook converter DEMO Watermarks*******

descritos. Eles afetam a sinalização do receptor de antígeno e várias vias bioquímicas. Os defeitos nas respostas T_H1 estão associados a infecções micobacterianas atípicas, e as respostas T_H17 defeituosas são a causa da candidíase mucocutânea crônica, bem como infecções bacterianas da pele (uma doença chamada *síndrome de Job*).

Imunodeficiências Associadas a Doenças Sistêmicas

Em algumas doenças sistêmicas hereditárias, a imunodeficiência é um problema clínico proeminente. Dois exemplos representativos dessas doenças são descritos a seguir.

- A *síndrome de Wiskott-Aldrich* é uma doença ligada ao X caracterizada por trombocitopenia, eczema e uma acentuada vulnerabilidade à infecção recorrente que resulta em morte precoce. O timo apresenta-se normal, pelo menos no início da doença, mas há perda progressiva de linfócitos T do sangue e das zonas de células T (áreas paracorticais) dos linfonodos, com defeitos variáveis na imunidade celular. Os pacientes não produzem anticorpos contra os antígenos polissacarídicos e a resposta aos antígenos proteicos é fraca. Os níveis séricos de IgM são baixos, mas os níveis de IgG geralmente são normais e, paradoxalmente, IgA e IgE frequentemente apresentam-se elevadas. A síndrome é causada por mutações em um gene ligado ao X que codifica a proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP). WASP pertence a uma família de proteínas de sinalização que ligam receptores de membrana, como receptores de antígenos, a elementos do citoesqueleto. A proteína WASP está envolvida em respostas dependentes do citoesqueleto, incluindo migração celular e transdução de sinal, mas como isso contribui para as funções dos linfócitos e plaquetas ainda não foi esclarecido. O único tratamento é o transplante de HSC.
- *Ataxia telangiectasia* é uma doença autossômica recessiva caracterizada por marcha anormal (ataxia), malformações vasculares (telangiectasias), déficits neurológicos, aumento da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

incidência de tumores e imunodeficiência. Os defeitos imunes são de gravidade variável e podem afetar células B e células T. As anormalidades imunológicas humorais mais proeminentes são a produção defeituosa de anticorpos que trocam isotipo, principalmente IgA e IgG2. Os defeitos das células T geralmente são menos pronunciados e podem estar associados à hipoplasia tímica. Pacientes apresentam infecções bacterianas do trato respiratório superior e inferior, múltiplos fenômenos autoimunes e cânceres cada vez mais frequentes com o avanço da idade, particularmente tumores linfoides. O gene responsável pela doença codifica uma proteína chamada ATM (ataxia telangiectasia mutada), e um sensor de lesão do DNA que ativa os pontos de controle do ciclo celular e apoptose de células com DNA danificado. A falta da ATM também leva a anormalidades na recombinação gênica (e, portanto, defeitos na geração de receptores de antígenos) e na mudança anormal do isotipo do anticorpo.

Defeitos na Imunidade Inata

Os defeitos herdados na resposta inicial do sistema imune inato geralmente afetam as funções leucocitárias ou o sistema complemento, e causam uma maior vulnerabilidade a infecções (Tabela 5.13). Alguns defeitos cujas bases moleculares estão definidas são resumidos a seguir.

Tabela 5.13

Imunodeficiências Herdadas Comuns de Leucócitos Fagocíticos e do Sistema Complemento

Doença	Defeito
Defeitos na Função Leucocitária	
Deficiência de adesão leucocitária 1	Adesão leucocitária deficiente devido a mutações na cadeia β das integrinas CD11/CD18
Deficiência de adesão leucocitária 2	Adesão leucocitária deficiente devido a mutações na fucosil transferase, necessária para a síntese de oligossacarídeos sialilados (receptor para selectinas)
Síndrome de Chédiak-Higashi	Diminuição das funções leucocitárias devido a mutações que afetam as proteínas envolvidas no tráfego da membrana lisossômica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença granulomatosa crônica	Diminuição do *burst* oxidativo
Ligada ao X	Fagócito oxidase (componente da membrana)
Autossômica recessiva	Fagócito oxidase (componente citoplasmático)
Deficiência de mieloperoxidase	Diminuição da morte microbiana devido ao sistema MPO-H_2O_2 defeituoso
Defeitos no Sistema Complemento	
Deficiência de C2, C4	Ativação da via clássica defeituosa; resulta em resistência reduzida à infecção e redução da eliminação dos imunocomplexos
Deficiência de C3	Defeitos em todas as funções do complemento
Deficiência de proteínas regulatórias do complemento	Ativação excessiva do complemento; síndromes clínicas incluem angioedema, hemoglobinúria paroxística e outros

Modificada, em parte, de Gallin JI: Disorders of phagocytic cells. In Gallin JI, et al, editors: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, ed 2, New York, 1992, Raven Press, p. 860-861.

Defeitos na Função Leucocitária

- As *deficiências de adesão leucocitária (LADs)* são causadas por defeitos hereditários em moléculas de adesão que prejudicam o recrutamento de leucócitos para os locais de infecção, o que resulta em infecções bacterianas recorrentes. LAD1 é causada por defeitos na cadeia β2 que é compartilhada pelas integrinas LFA-1 e Mac-1, enquanto LAD2 é causada por defeito em uma fucosil transferase que é necessária para sintetizar sialil-Lewis X funcional, o ligante para E- e P-selectinas.
- A *doença granulomatosa crônica* resulta de defeitos hereditários nos genes que codificam componentes do fagócito oxidase, a enzima fagolisossômica que gera ROS como o superóxido ($O_2^{\bullet}$), causando uma resposta defeituosa de morte bacteriana e suscetibilidade à infecção bacteriana recorrente. O nome desta doença é proveniente da reação inflamatória crônica rica em macrófagos que aparece nos locais de infecção quando a defesa inicial dos neutrófilos for inadequada. Essas coleções de macrófagos ativados formam granulomas como um esforço para confinar os microrganismos.
- A *síndrome de Chédiak-Higashi* é caracterizada pelafusão defeituosa de fagossomos e lisossomos, o que gera defeito na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

função dos fagócitos e suscetibilidade a infecções. As principais anormalidades leucocitárias são neutropenia, degranulação defeituosa e morte microbiana tardia. Os leucócitos afetados contêm grânulos gigantes, que são facilmente observados em esfregaços de sangue periférico, e acredita-se que sejam resultado da fusão aberrante do fagolisossomo. Além disso, há anormalidades nos melanócitos (gerando albinismo), células do sistema nervoso (associadas a defeitos nervosos) e plaquetas (causando distúrbios hemorrágicos). O gene associado a esta doença codifica uma proteína citossólica grande chamada LYST, e acredita-se que sua função seja regular o tráfego lisossômico.

- Os *defeitos TLR* são raros, mas informativos. As mutações em *TLR3*, um receptor de RNA viral, resultam em encefalite recorrente por herpes simples e mutações em *MYD88*, uma proteína necessária para sinalização à jusante (*downstream*) de TLRs múltiplas, estão associadas a pneumonias bacterianas destrutivas.

Deficiências que Afetam o Sistema Complemento

- Deficiências de vários *componentes do sistema complemento* foram descritas, sendo a deficiência de C2 a mais comum. As deficiências de C2 ou C4, componentes iniciais da via clássica, estão associadas ao aumento de infecções bacterianas ou virais; no entanto, muitos pacientes são assintomáticos, presumivelmente porque a via alternativa do complemento é capaz de controlar a maioria das infecções. Surpreendentemente, em alguns pacientes com deficiência de C2, C4 ou C1q, a manifestação predominante é uma doença autoimune tipo LES, possivelmente porque esses fatores estão envolvidos na eliminação dos imunocomplexos. A deficiência de C3 é rara. Está associada a infecções piogênicas graves, bem como à glomerulonefrite mediada por imunocomplexos. A deficiência dos componentes tardios C5 a C9 resulta em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

maior suscetibilidade a infecções recorrentes por *Neisseria* (gonocócica e meningocócica), pois a bactéria *Neisseria* apresenta paredes celulares finas e são especialmente suscetíveis a ações líticas do complemento.

- Os defeitos *nas proteínas reguladoras do sistema complemento* resultam em inflamação excessiva ou lesão celular. A deficiência do *inibidor de C1 (C1 INH)* dá origem a uma doença autossômica dominante denominada *angioedema hereditário*, C1 INH é um inibidor de muitas proteases, incluindo a calicreína e o fator de coagulação XII, ambos envolvidos na produção de peptídeos vasoativos como a bradicinina. Portanto, a atividade defeituosa de C1 INH causa produção excessiva de bradicinina, que é um potente vasodilatador. Os pacientes afetados apresentam episódios de edema que afetam a pele e as superfícies mucosas, como a laringe e o trato gastrointestinal. As deficiências adquiridas de outras proteínas reguladoras do complemento são a causa da *hemoglobinúria paroxística noturna* (Cap. 12), bem como de alguns casos de *síndrome hemolítica urêmica* (Cap. 14), derivados de defeitos hereditários em proteínas reguladoras do complemento.

Resumo

Doenças por imunodeficiência primária (hereditária)

- Essas doenças são causadas por mutações herdadas em genes envolvidos na maturação ou função dos linfócitos, ou na imunidade inata.
- Alguns distúrbios mais comuns que afetam os linfócitos e a resposta imune adaptativa são:
    - *X-SCID*: falha na maturação das células T e células B; mutação na cadeia γ comum de um receptor de citocina, desencadeando falha na sinalização de IL-7 e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

linfopoese defeituosa.
    - *SCID autossômica recessiva*: falha no desenvolvimento das células T; defeito secundário nas respostas de anticorpos; aproximadamente 50% dos casos são causados por uma mutação no gene que codifica ADA, levando ao acúmulo de metabólitos tóxicos durante a maturação e proliferação dos linfócitos.
    - *Agamaglobulinemia ligada ao X (XLA)*: falha na maturação das células B, ausência de anticorpos; causada por mutações no gene *BTK*, que codifica a tirosina cinase da célula B, necessária para os sinais de maturação das células pré-B e receptores das células B.
    - *Síndrome de Di George*: falha no desenvolvimento do timo, com deficiência de células T.
    - *Síndrome de hiper-IgM ligada ao X*: falha na produção de anticorpos de alta afinidade, originários da mudança de isotipo (IgG, IgA, IgE); mutações em genes que codificam CD40L ou citosina desaminase induzida por ativação.
    - *Imunodeficiência variável comum*: defeitos na produção de anticorpos; causa desconhecida na maioria dos casos.
    - *Deficiência seletiva de IgA*: falha na produção de IgA; causa desconhecida.
- As deficiências na imunidade inata incluem defeitos de função leucocitária, sistema complemento e receptores imunes inatos.
- Estas doenças apresentam-se clinicamente com maior suscetibilidade a infecções no início da vida.

Imunodeficiências Secundárias (Adquiridas)

As imunodeficiências secundárias (adquiridas) podem ser encontradas em indivíduos com câncer, diabetes e outras doenças metabólicas, desnutrição, infecção crônica, e em pacientes que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

recebem quimioterapia ou radioterapia para o tratamento do câncer, ou fármacos imunossupressores para evitar a rejeição do enxerto ou para tratar doenças autoimunes (Tabela 5.14). Como grupo, as imunodeficiências secundárias são mais comuns do que os distúrbios de origem genética primária. Discutida a seguir, a AIDS é talvez a doença por imunodeficiência secundária mais importante e que se tornou um dos grandes flagelos da humanidade.

Tabela 5.14

Causas de Imunodeficiências Secundárias (Adquiridas)

Causa	Mecanismo
Vírus da imunodeficiência humana	Depleção de células T auxiliares CD4+
Irradiação e quimioterapia para tratamento do câncer	Diminuição dos precursores da medula óssea para todos os leucócitos
Envolvimento da medula óssea por cânceres (metástases, leucemias)	Redução no desenvolvimento dos leucócitos devido ao deslocamento dos progenitores
Desnutrição proteico-calórica	Desarranjos metabólicos inibem a maturação e função dos linfócitos
Remoção do baço	Diminuição da fagocitose de microrganismos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Síndrome da imunodeficiência adquirida

A AIDS é uma doença causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), um retrovírus, e é caracterizada por imunossupressão profunda que leva ao desenvolvimento de infecções oportunistas, neoplasias secundárias e manifestações neurológicas. Embora a AIDS tenha sido reconhecida pela primeira vez como uma entidade distinta na década de 1980, tornou-se uma das aflições mais devastadoras da história. Das 36 milhões de pessoas infectadas pelo HIV em todo o mundo, cerca de 70% estão na África e 20% na Ásia. Mais de 25 milhões de mortes são atribuídas ao HIV/AIDS, sendo 1 a 2 milhões de mortes por ano. Foram desenvolvidos medicamentos antirretrovirais eficazes, mas a infecção continua a se espalhar em diversas partes do mundo onde essas terapias não estão amplamente disponíveis, e em alguns países africanos, mais de 30% da população está infectada pelo HIV. Apesar do notável progresso no tratamento da AIDS, a cura ainda é um objetivo distante. O advento dessas substâncias também suscita uma preocupação, pois como mais indivíduos vivem com o HIV, o risco de propagação da infecção aumentará se a vigilância for relaxada.

A enorme pressão médica e social da AIDS levou a uma explosão de pesquisas voltadas para a compreensão deste flagelo moderno e sua notável habilidade em paralisar as defesas do hospedeiro. A literatura sobre o HIV e a AIDS é vasta. Aqui resumimos os dados atualmente disponíveis sobre epidemiologia, patogenia e características clínicas da infecção pelo HIV.

Epidemiologia

Estudos epidemiológicos nos Estados Unidos identificaram cinco grupos de adultos com alto risco de desenvolver AIDS.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Homens homossexuais ou bissexuais constituem o maior grupo, representando cerca de 50% dos casos relatados. Isso inclui cerca de 5%, que também são toxicodependentes intravenosos.
- Os contatos heterossexuais com membros de outros grupos de alto risco constituíram cerca de 20% das infecções de 2001 a 2004. Na África e na Ásia, este é, sem dúvida, o maior grupo de pacientes com novas infecções, e a maioria dos casos ocorre em mulheres infectadas por parceiros masculinos.
- Os toxicodependentes intravenosos, sem história prévia de homossexualidade, representaram cerca de 20% dos indivíduos infectados e 9% dos novos casos em 2009.
- Os hemofílicos sobreviventes, especialmente aqueles que receberam grandes quantidades de concentrados de fator VIII ou fator IX antes de 1985, representam cerca de 0,5% de todos os casos.
- Outros receptores de sangue total ou hemocomponentes (p. ex., plaquetas, plasma) infectados pelo HIV representam cerca de 1% dos pacientes.
- Infecção do neonato por HIV. Cerca de 2% de todos os casos de AIDS ocorrem nesta população pediátrica. A grande maioria adquire a infecção por transmissão do vírus de mãe para filho (discutido mais adiante).
- Em aproximadamente 5% dos casos, os fatores de risco não podem ser determinados.

Fica evidente a partir da discussão anterior que **a transmissão do HIV ocorre em condições que facilitam a troca de sangue ou fluidos corporais contendo o vírus ou células infectadas por ele.** As três principais vias de transmissão são: o contato sexual, a inoculação parenteral e a passagem do vírus da mãe infectada para o neonato.

- A *transmissão sexual* é o modo predominante de infecção em todo o mundo, representando mais de 75% de todos os casos de transmissão do HIV. Como a maioria dos indivíduos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

infectados nos Estados Unidos são homens que fazem sexo com homens, a transmissão sexual ocorre principalmente entre homens homossexuais. O vírus é transportado no sêmen e entra no corpo do receptor através de abrasões na mucosa retal ou oral, ou pelo contato direto com células do revestimento da mucosa. A propagação viral ocorre de duas maneiras: (1) inoculação direta nos vasos sanguíneos que são lesados por trauma e (2) infecção das DCs ou células CD4+ dentro da mucosa. A transmissão sexual do HIV é potencializada pela coexistência de doenças sexualmente transmissíveis, especialmente aquelas associadas à ulceração genital.

- *Transmissão parenteral do HIV* ocorre em toxicodependentes intravenosos, hemofílicos que receberam concentrados de fator VIII e fator IX contaminados e outros receptores de produtos sanguíneos contaminados. Atualmente, nos Estados Unidos, a transmissão parenteral é comum apenas entre usuários de drogas intravenosas. A transmissão ocorre por meio do compartilhamento de agulhas, seringas e outros objetos contaminados com sangue contendo HIV. A transmissão do HIV por transfusão de sangue ou hemoderivados, como concentrados de fator VIII e fator IX liofilizados, foi praticamente eliminada por medidas de saúde pública, incluindo a triagem, de doadores de sangue e plasma, para anticorpos contra o HIV, critérios de pureza rigorosos para preparações de fator VIII e fator IX, e triagem de doadores com base no histórico. Um risco extremamente pequeno para a aquisição da AIDS através de transfusão de sangue soronegativo persiste, porque um indivíduo recentemente infectado pode não apresentar anticorpos. Atualmente, esse risco está estimado em 1 em mais de 2 milhões de unidades de sangue transfundidas.
- Como mencionamos anteriormente, a *transmissão da mãe para o neonato* é a principal causa da AIDS pediátrica. As mães infectadas podem transmitir a infecção a seus filhos por três

******ebook converter DEMO Watermarks*******

> vias: (1) no útero por via transplacentária; (2) durante o parto através do canal de parto infectado; e (3) após o nascimento pela ingestão de leite materno. Destes, a transmissão durante o nascimento (intraparto) e no período imediato posterior (periparto) é considerado o modo mais comum nos Estados Unidos. As taxas de transmissão descritas variam de 7% a 49% em diferentes partes do mundo. O maior risco de transmissão está associado à alta carga viral materna e baixa contagem de células T CD4+ , bem como a corioamnionite. Felizmente, a terapia antirretroviral administrada a mulheres grávidas infectadas nos Estados Unidos praticamente eliminou a transmissão de mãe para filho, mas continua a ser uma importante fonte de infecção em áreas onde esses tratamentos não estão disponíveis.

Uma grande preocupação surgiu no público leigo e entre os profissionais de saúde em relação à propagação da infecção pelo HIV fora dos grupos de alto risco. Estudos extensivos indicam que a infecção pelo HIV não pode ser transmitida por contato pessoal casual domiciliar, no local de trabalho ou escola. A propagação por picadas de insetos é praticamente impossível. Em relação à transmissão da infecção pelo HIV para os profissionais de saúde, existe um risco extremamente pequeno, mas presente. A soroconversão foi documentada após ferimento acidental com agulha ou exposição da pele não intacta ao sangue infectado em acidentes laboratoriais. Após acidentes com agulhas, considera-se que o risco de soroconversão é de cerca de 0,3%; a terapia antirretroviral administrada dentro de 24 a 48 horas a partir do acidente com uma agulha pode reduzir o risco de infecção. Em comparação, cerca de 30% dos indivíduos acidentalmente expostos ao sangue infectado por hepatite B tornam-se soropositivos.

Propriedades do HIV

O HIV é um retrovírus humano não transformador pertencente à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

família lentivírus. Neste grupo também estão incluídos o vírus da imunodeficiência felina, o vírus da imunodeficiência símia, o vírus maedi-visna de ovelhas, o vírus da imunodeficiência bovina e o vírus da anemia infecciosa equina.

Duas formas de HIV geneticamente diferentes, mas relacionadas, denominadas HIV-1 e HIV-2, foram isoladas nos pacientes. O HIV-1 é o tipo mais comum associado à AIDS nos Estados Unidos, Europa e África Central, enquanto o HIV-2 causa uma doença similar principalmente na África Ocidental e na Índia. A discussão a seguir refere-se principalmente ao HIV-1, mas também é aplicável ao HIV-2.

Estrutura do HIV

Semelhante à maioria dos retrovírus, o vírion HIV-1 é esférico e contém um capsídeo em forma de cone elétron-denso, circundado por um envelope lipídico derivado da membrana celular da célula hospedeira (Fig. 5.37). O capsídeo viral contém (1) a principal proteína do capsídeo p24; (2) proteína de nucleocapsídeo p7/p9; (3) duas cópias de RNA genômico viral; e (4) as três enzimas virais (protease, transcriptase reversa e integrase). A proteína p24 é o antígeno viral mais abundante e é o antígeno detectado por um teste amplamente utilizado para diagnosticar a infecção pelo HIV. O capsídeo viral é circundado por uma proteína de matriz chamada p17, que fica embaixo do envelope do vírion. No envelope viral estão duas glicoproteínas virais, gp120 e gp41, que são essenciais para a infecção do HIV nas células.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

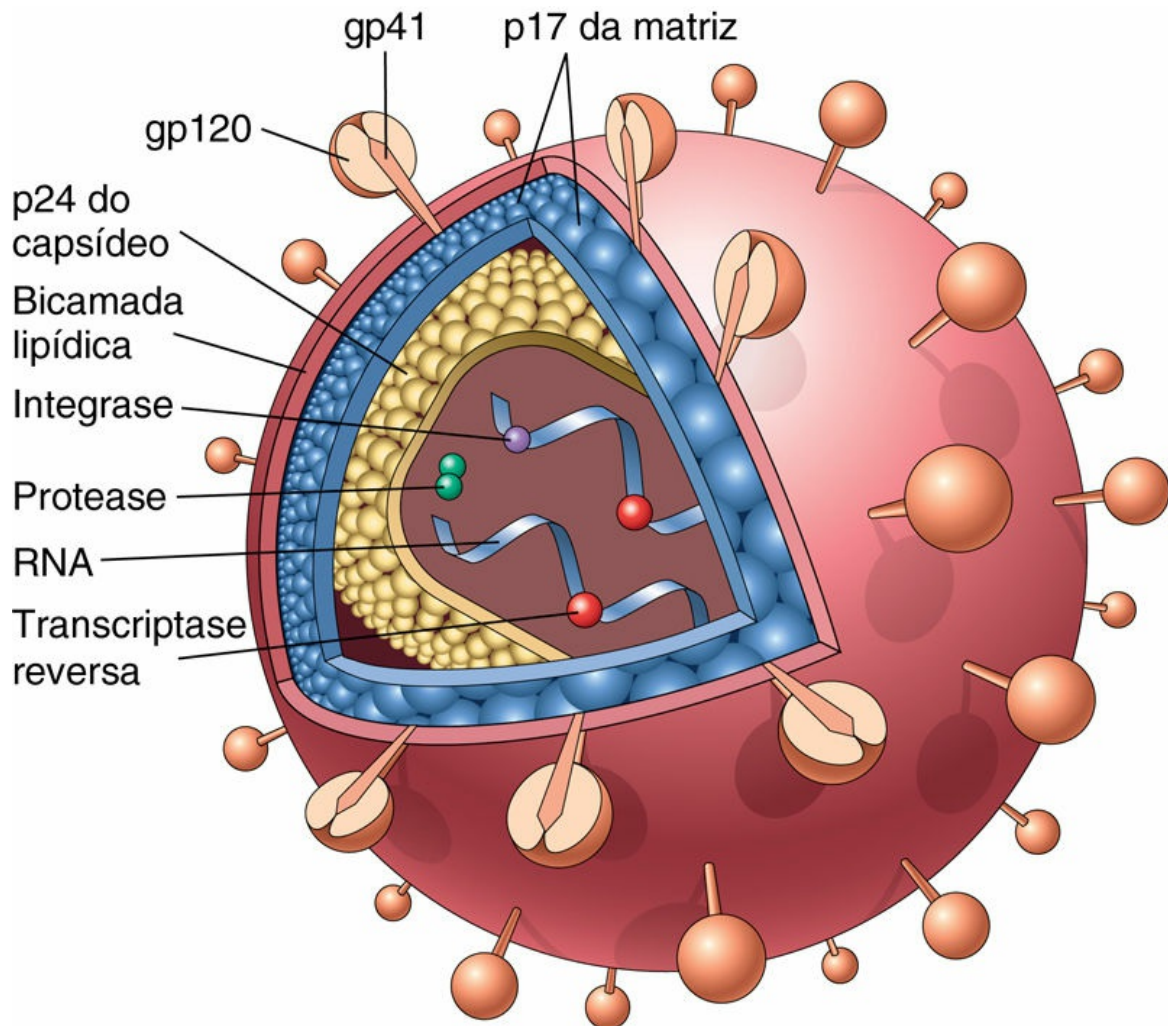



FIGURA 5.37 Estrutura do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Vírion HIV-1. A partícula viral é revestida por uma bicamada lipídica, derivada da célula hospedeira, na qual se encontram as glicoproteínas virais gp41 e gp120.

O genoma de RNA do HIV-1 contém os genes *gag*, *pol* e *env*, que são típicos dos retrovírus. Os produtos dos genes *gag* e *pol* são proteínas precursoras grandes que são clivadas pela protease viral para produzir as proteínas maduras. Além desses três típicos genes retrovirais, o HIV contém vários genes acessórios, incluindo *tat, rev, vif, nef, vpr* e *vpu*, que regulam a síntese e montagem de partículas virais infecciosas e a patogenicidade do vírus.

A análise molecular de diferentes isolados do HIV-1 revelou uma variabilidade considerável em certas partes do genoma viral, principalmente em sequências que codificam determinadas regiões

******ebook converter DEMO Watermarks*******

das glicoproteínas do envelope. Como a resposta por anticorpos contra HIV-1 é direcionada contra o envelope, essa variabilidade impõem problemas para o desenvolvimento de uma vacina de antígeno único. Com base na variação genética, o HIV-1 pode ser dividido em três subgrupos: M (major), O (outlier) e N (não M / não O). Os vírus do Grupo M são os mais comuns em todo o mundo, e são ainda divididos em vários subtipos, ou clados, denominados de A a K. Diversos subtipos diferem na sua distribuição geográfica; por exemplo, o subtipo B é a forma mais comum na Europa Ocidental e nos Estados Unidos, enquanto o subtipo E é o clado mais comum na Tailândia. Atualmente, o clado C é o de espalhamento mais rápido em todo o mundo, e está presente na Índia, Etiópia e África do Sul.

Patogenia da Infecção pelo HIV e AIDS

O HIV pode infectar muitos tecidos, os dois principais alvos da infecção pelo HIV são o sistema imune e o sistema nervoso central. Os efeitos da infecção pelo HIV em cada um desses dois sistemas são discutidos separadamente.

A profunda imunodeficiência, que afeta primariamente a imunidade celular, é a marca registrada da AIDS. Isso resulta principalmente da infecção e perda subsequente de células T CD4+ , bem como da função debilitada das células T auxiliares sobreviventes e outras células imunes. Primeiramente, descreveremos os mecanismos envolvidos na entrada do vírus nas células T e macrófagos, e o ciclo replicativo do vírus dentro dessas células. Em seguida, há uma revisão mais detalhada da interação entre o HIV e seus alvos celulares.

Ciclo de Vida do HIV

O ciclo de vida do HIV consiste em infecção de células, integração do provírus no genoma da célula hospedeira, ativação da replicação viral e produção e liberação de vírions infecciosos (Fig. 5.38). As moléculas e os mecanismos envolvidos em cada uma dessas etapas são compreendidos em considerável detalhe.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

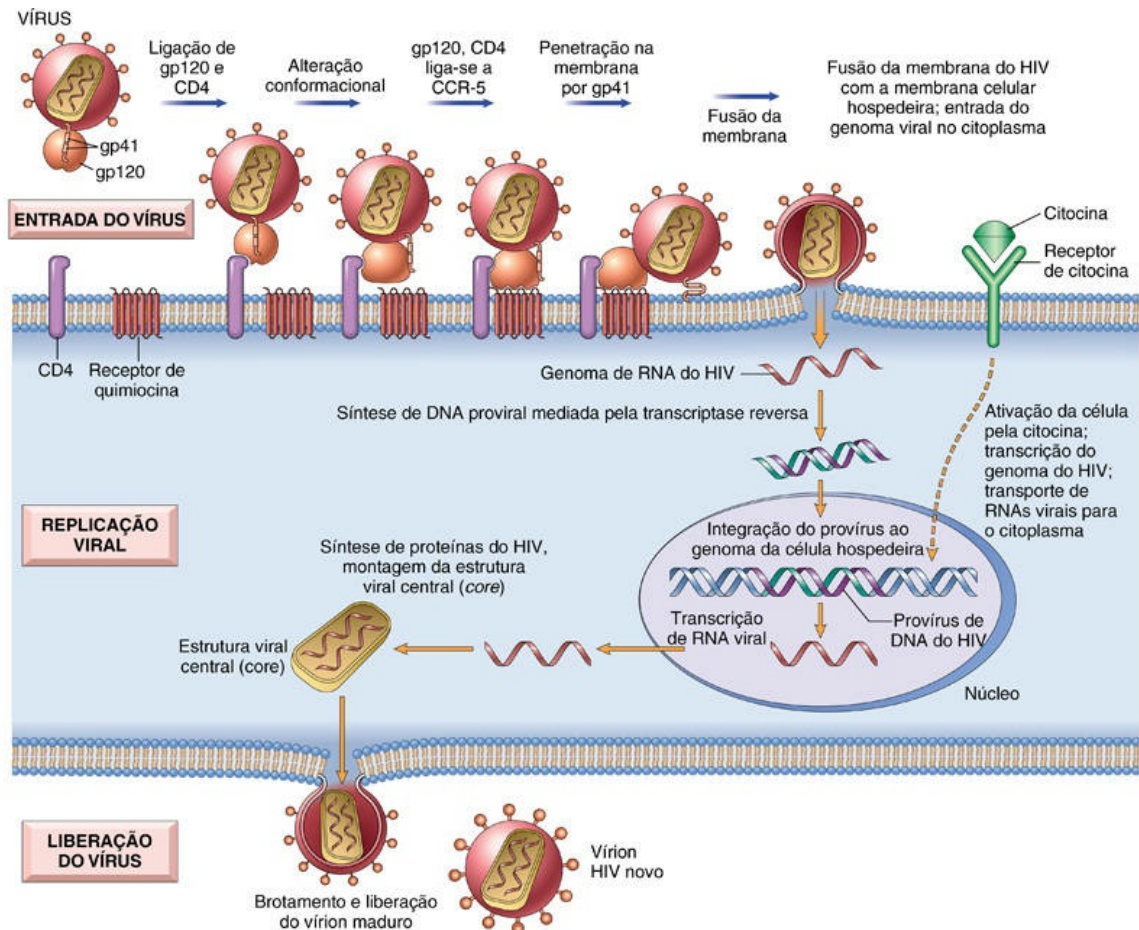



FIGURA 5.38 Ciclo de vida do HIV mostrando desde a entrada viral até a produção de vírions infeciosos. (Adaptado de Wain-Hobson S: HIV. One on one meets two. Nature 384:117, 1996.)

Infecção das Células pelo HIV

O HIV infecta as células usando a molécula CD4 como um receptor e vários receptores de quimiocinas como correceptores (Fig. 5.38). A ligação da gp120 do HIV ao CD4 é essencial para a infecção e explica o tropismo do vírus pelas células T CD4+ e por monócitos/macrófagos CD4+ e DCs. No entanto, a ligação ao CD4 não é suficiente para garantir a infecção, pois a gp120 do envelope do HIV também deve se ligar a outras moléculas de superfície celular (correceptores) para entrar na célula. Os receptores de quimiocina, particularmente CCR5 e CXCR4, exercem essa função. Os isolados de HIV podem ser distinguidos pelo uso desses correceptores: as cepas R5 usam CCR5,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

as cepas X4 usam CXCR4 e algumas cepas (R5X4) são duplo-trópicas. As cepas de R5 infectam preferencialmente células da linhagem de monócitos/macrófagos, sendo assim denominadas *M-trópicas*, enquanto as cepas X4 são *T-trópicas*, infectando preferencialmente as células T, mas essas distinções não são absolutas.

Os polimorfismos que ocorrem no gene que codifica o CCR5 estão associados à alteração de suscetibilidade à infecção pelo HIV. Cerca de 1% dos americanos caucasianos herdam duas cópias mutadas do gene CCR5 e são resistentes aos isolados do HIV R5. Cerca de 20% dos indivíduos são heterozigotos para este alelo *CCR5* protetor; esses indivíduos não estão protegidos da AIDS, mas o início da doença após a infecção é tardio. Apenas raros homozigotos para a mutação foram encontrados em populações africanas e do Leste Asiático.

Os detalhes moleculares da interação entre as glicoproteínas do HIV e seus receptores na superfície celular foram elucidados. O envelope do HIV contém duas glicoproteínas associadas de forma não covalente, a gp120 de superfície e a proteína transmembranar gp41. O passo inicial na infecção é a ligação da glicoproteína do envelope gp120 às moléculas CD4, o que desencadeia uma alteração conformacional que cria um novo local de reconhecimento na gp120 para os correceptores CCR5 ou CXCR4. A ligação aos correceptores induz alterações conformacionais na gp41 que expõe uma região hidrofóbica chamada peptídeo de fusão na extremidade da gp41. Este peptídeo insere-se na membrana celular das células-alvo (p. ex., células T ou macrófagos), levando à fusão do vírus à célula hospedeira. Após a fusão, o núcleo viral que contém o genoma do HIV penetra no citoplasma da célula.

Replicação Viral

Uma vez internalizado, ocorre a transcrição reversa do genoma RNA viral, o que desencadeia a síntese do DNA complementar de fita dupla (cDNA, DNA proviral) (Fig. 5.38). Nas células T quiescentes, o cDNA do HIV pode permanecer no citoplasma em forma de um epissomo linear. Nas células T em divisão, o cDNA circulariza, entra no núcleo e é então integrado ao genoma do hospedeiro. Após a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

integração, o provírus pode ficar silencioso por meses ou anos, na forma de *infecção latente*. Alternativamente, o DNA proviral pode ser transcrito, levando à expressão de proteínas virais que são necessárias para a formação de partículas virais completas. O HIV infecta células de memória e células T ativadas, mas é ineficiente em infectar de forma produtiva as células T *naïves* em repouso.

A conclusão do ciclo de vida viral nas células latentemente infectadas ocorre apenas após a ativação celular e, no caso da maioria das células T CD4+ , a ativação do vírus resulta na morte das células infectadas. A ativação das células T por antígenos ou citocinas regula positivamente vários fatores de transcrição, incluindo NF-κB, que se desloca do citossol para o núcleo. No núcleo, NF-κB liga-se a sequências regulatórias de vários genes, incluindo genes para citocinas e outros mediadores imunes, promovendo sua transcrição. As sequências de repetições terminais longas, que flanqueiam o genoma do HIV, também contêm locais de ligação de NF-κB, de modo que a ligação do fator de transcrição ativa a expressão do gene viral. Imagine agora uma célula CD4+ infectada latentemente que enfrenta um antígeno proveniente do ambiente. A indução de NF-κ B em tal célula (uma resposta fisiológica) ativa a transcrição do DNA proviral do HIV (um resultado patológico) e desencadeia então a produção de vírions e morte celular. Além disso, o TNF e outras citocinas produzidas pelos macrófagos ativados também estimulam a atividade de NF-κB e, portanto, levam à produção de RNA do HIV. Dessa forma, parece que o HIV prospera quando as células T e os macrófagos do hospedeiro são fisiologicamente ativados, uma situação que pode ser descrita como "subversão interna". Essa ativação *in vivo* pode ocorrer em função da estimulação antigênica pelo próprio HIV ou por outros microrganismos infecciosos. Os indivíduos HIV-soropositivos apresentam risco aumentado de infecções recorrentes, o que causa aumento da ativação de linfócitos e produção de citocinas pró-inflamatórias. Estas, por sua vez, estimulam mais produção de HIV, perda de células T CD4+ adicionais e mais infecções. Assim, é fácil perceber como a infecção pelo HIV desencadeia um ciclo vicioso que culmina na inexorável destruição do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sistema imune.

Mecanismo de Depleção de Células T na Infecção pelo HIV

A perda das células T CD4+ é causada principalmente pelos efeitos citopáticos diretos do vírus em replicação. Em indivíduos infectados, cerca de 100 bilhões de novas partículas virais são produzidas e 1 a 2 bilhões de células T CD4+ morrem por dia. A morte dessas células é uma das principais causas da implacável e, eventualmente, profunda, imunodeficiência de células T. Até certo ponto, o sistema imune pode substituir as células T que estão morrendo, mas à medida que a doença progride, a renovação das células T CD4+ não acompanha a perda. Possíveis mecanismos pelos quais o vírus mata diretamente as células infectadas incluem o aumento da permeabilidade da membrana plasmática associada ao brotamento das partículas virais e defeitos na síntese proteica decorrente da interferência das proteínas do vírus envolvidas na replicação viral.

Além da morte direta de células pelo vírus, outros mecanismos podem contribuir para a perda ou comprometimento funcional das células T. Esses incluem:

- Ativação crônica de células não infectadas que respondem ao HIV ou a infecções comuns em indivíduos com AIDS, levando à apoptose destas células.
- Infecção pelo HIV de células em órgãos linfoides (baço, linfonodos, tonsilas) causando destruição progressiva da arquitetura e composição celular do tecido linfoide.
- Fusão de células infectadas e não infectadas, levando à formação de sincícios (células gigantes). Na cultura de tecidos, a gp120, expressa em células infectadas, liga-se a moléculas de CD4 de células T não infectadas, ocorrendo fusão celular. As células fusionadas geralmente morrem dentro de algumas horas.
- Defeitos qualitativos na função das células T. Mesmo em indivíduos assintomáticos infectados pelo HIV, foram

******ebook converter DEMO Watermarks*******

descritos defeitos, incluindo redução na proliferação, induzida por antígeno, de células T; diminuição nas respostas do tipo T_H1 em relação ao tipo T_H2; defeitos na sinalização intracelular e muito mais. A perda das respostas T_H1 resulta em profunda deficiência na imunidade mediada por células. Existe também uma perda seletiva do subconjunto de células T auxiliares CD4+ de memória no início da doença, o que explica a resposta precária de recuperação aos antígenos previamente encontrados.

A infecção crônica de baixo nível ou a infecção latente das células T é uma característica importante da infecção pelo HIV. O provírus integrado, sem expressão gênica viral (infecção latente), pode persistir nas células por meses ou anos. Mesmo com uma potente terapia antirretroviral, que praticamente esteriliza o sangue periférico, o vírus latente esconde-se nas células CD4+ (células T e macrófagos) nos linfonodos. De acordo com algumas estimativas, 0,05% das células T CD4+ dos linfonodos estão infectados de forma latente. Como a maioria dessas células T CD4+ são células de memória, elas apresentam longa duração, com uma vida de meses a anos e, portanto, propiciam um reservatório viral persistente.

Infecção pelo HIV de Células Imunes não T

Além da infecção e da perda de células T CD4 + , a infecção dos macrófagos e das DC também é importante na patogenia da infecção pelo HIV.

Macrófagos

De forma semelhante às células T, a maioria dos macrófagos infectados pelo HIV é encontrada em tecidos, e em alguns deles, como os pulmões e o cérebro, até 10% a 50% dos macrófagos estão infectados. Embora a divisão celular, na maioria dos retrovírus, seja necessária para a entrada no núcleo e replicação nuclear, o HIV-1 pode infectar e se multiplicar em macrófagos diferenciados terminalmente que não estão se dividindo. Estes, por sua vez, podem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

conter um grande número de partículas virais. Embora os macrófagos permitam a replicação viral, eles são bastante resistentes aos efeitos citopáticos do HIV, ao contrário das células T CD4+. Assim, os macrófagos podem ser reservatórios de infecção e nos estágios tardios da infecção, quando o número de células T CD4+ diminui muito, os macrófagos podem constituir um importante local de replicação viral contínua.

Células Dendríticas

As DCs da mucosa podem ser infectadas pelo vírus e transportá-lo para os linfonodos regionais, onde o vírus é transmitido para células T CD4+. As DCs foliculares, nos centros germinativos dos linfonodos, também são potenciais reservatórios do HIV. Embora algumas DCs foliculares possam ser suscetíveis à infecção pelo HIV, a maioria das partículas virais é encontrada na superfície dos processos dendríticos.

Função das Células B na Infecção pelo HIV

Embora as células B não possam ser infectadas pelo HIV, elas podem apresentar profundas anormalidades. Paradoxalmente, há ativação espontânea das células B e hipergamaglobulinemia associada à incapacidade de elaboração de resposta por anticorpos para antígenos recém-encontrados. As respostas defeituosas de anticorpos podem ocorrer em virtude da falta de células T auxiliares, bem como por defeitos adquiridos nas células B.

Patogenia do Envolvimento do Sistema Nervoso Central

Assim como o sistema linfoide, o sistema nervoso é alvo da infecção pelo HIV. Macrófagos e micróglia, células do SNC que pertencem à linhagem de macrófagos, são os tipos celulares predominantemente infectados, pelo HIV, no cérebro. Acredita-se que o HIV seja carregado para o cérebro através de monócitos infectados. Dessa forma, os isolados de HIV do cérebro são quase exclusivamente M-trópicos. O mecanismo da lesão induzido pelo HIV no cérebro, no entanto, permanece obscuro. Uma vez que os neurônios não estão infectados, e a extensão das alterações neuropatológicas geralmente é menor do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que o esperado pela gravidade dos sintomas neurológicos, a maioria dos médicos acredita que o déficit neurológico é causado de forma indireta pelos produtos virais e por fatores solúveis produzidos na micróglia infectada, como as citocinas IL-1, TNF e IL-6.

Resumo

Ciclo de vida do vírus da imununeficiência humana e a patogenia da aids

- *Entrada do vírus nas células*: exige CD4 e correceptores, que são receptores de quimiocinas; envolve a ligação da gp120 viral e fusão com a célula, mediada pela proteína gp41 viral. Os principais alvos celulares são: células T auxiliares CD4+, macrófagos e DCs.
- *Replicação viral*: integração do genoma proviral ao DNA das células hospedeiras; desencadeamento da expressão dos genes virais por estímulos que ativam as células infectadas (p. ex., microrganismos infecciosos, citocinas produzidas durante respostas imunes normais).
- *Evolução da infecção*: infecção aguda de células T e DCs da mucosa; viremia com disseminação do vírus; infecção latente das células do tecido linfoide; replicação viral contínua e perda progressiva de células T CD4+.
- *Mecanismos de imunodeficiência*:
    - Perda de células T CD4+: morte das células T durante a replicação e brotamento viral (semelhante a outras infecções citopáticas); apoptose decorrente da estimulação crônica; diminuição da produção tímica; defeitos funcionais.
    - Defeitos em macrófagos e nas funções das DCs.
    - Destruição da arquitetura de tecidos linfoides (tardia).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

História Natural da Infecção pelo HIV

A doença causada pelo HIV inicia-se como uma infecção aguda que é parcialmente controlada pela resposta imune do hospedeiro e avança para uma infecção progressiva crônica dos tecidos linfoides periféricos (Figs. 5.39 e 5.40).

- *Fase aguda*. **O vírus entra através da superfície mucosa e a infecção aguda (inicial) é caracterizada pela infecção das células T CD4+ de memória (que expressam CCR5) nos tecidos linfoides da mucosa e a morte de muitas dessas células infectadas.** Como os tecidos da mucosa são o maior reservatório de células T no corpo e um local importante de residência das células T de memória, essa perda local resulta em depleção considerável de linfócitos. Nesta fase, algumas células infectadas são detectáveis no sangue e em outros tecidos.

A infecção da mucosa é seguida pela disseminação do vírus e pelo desenvolvimento da resposta imune do hospedeiro. As DCs do epitélio no sítio de entrada do vírus capturam o vírus e depois migram para os linfonodos. Uma vez nos tecidos linfoides, as DCs transmitem o HIV às células T CD4+ através do contato direto célula-célula. Poucos dias após a primeira exposição ao HIV, a replicação viral pode ser detectada nos linfonodos. Essa replicação causa viremia, durante a qual estão presentes grandes quantidades de partículas do HIV no sangue do paciente. O vírus se dissemina por todo o corpo e infecta as células T auxiliares, macrófagos e DCs nos tecidos linfoides periféricos.

Dentro de 3 a 6 semanas após a infecção inicial, 40 a 90% dos indivíduos infectados desenvolvem a *síndrome aguda do HIV*, que é desencadeada pela disseminação inicial do vírus e pela resposta do hospedeiro. Esta fase está associada a uma doença autolimitada com sintomas inespecíficos que incluem dor de garganta, mialgias, febre, perda de peso e fadiga, assemelhando-se a uma gripe. Erupção cutânea,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

linfadenopatia, diarreia e vômitos também podem ocorrer. O quadro normalmente se resolve espontaneamente em 2 a 4 semanas.

À medida que a infecção se espalha, o indivíduo monta respostas imunes antivirais humorais e mediadas por células. Essas respostas são evidenciadas pela soroconversão (geralmente dentro de 3 a 7 semanas após a exposição presumida) e pelo aparecimento das células T citotóxicas CD8+ específicas para o vírus. As células T CD8+ específicas para o HIV são detectadas no sangue aproximadamente no momento em que os títulos virais começam a diminuir e provavelmente são os responsáveis pela contenção inicial da infecção pelo HIV. Essas respostas imunes controlam parcialmente a infecção e a produção viral, e esse controle é refletido pela queda na viremia, porém em níveis detectáveis, cerca de 12 semanas após a exposição primária.

- *Fase crônica*. **Na fase crônica da doença, os linfonodos e o baço constituem os locais de replicação contínua do HIV e de destruição celular.** Durante este período da doença, existe pouca ou nenhuma manifestação clínica da infecção pelo HIV. Portanto, esta fase é chamada *período de latência clínica*. Embora poucas células T do sangue periférico abriguem o vírus, a destruição de células T CD4+ nos tecidos linfoides (até 10% deles podem estar infectados) continua durante esta fase e o número de células T CD4+ circulantes diminui progressivamente. Eventualmente, ao longo de um período de anos, o ciclo regular de infecção viral, morte das células T e nova infecção causa declínio contínuo no número de células T CD4+ nos tecidos linfoides e na circulação.
- *AIDS*. **A fase final é a progressão para a AIDS, caracterizada pela falha da defesa do hospedeiro, um aumento substancial no número de vírus no plasma e doença clínica grave e potencialmente fatal.** Normalmente, o paciente apresenta febre duradoura (>1 mês), fadiga, perda de peso e diarreia. Após um período variável, surgem infecções oportunistas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

graves, neoplasias secundárias ou doença neurológica clínica (agrupadas e classificadas como *doenças indicadoras de AIDS* ou *doenças que definem a AIDS*, discutidas mais tarde), o que implica que o paciente desenvolveu AIDS.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

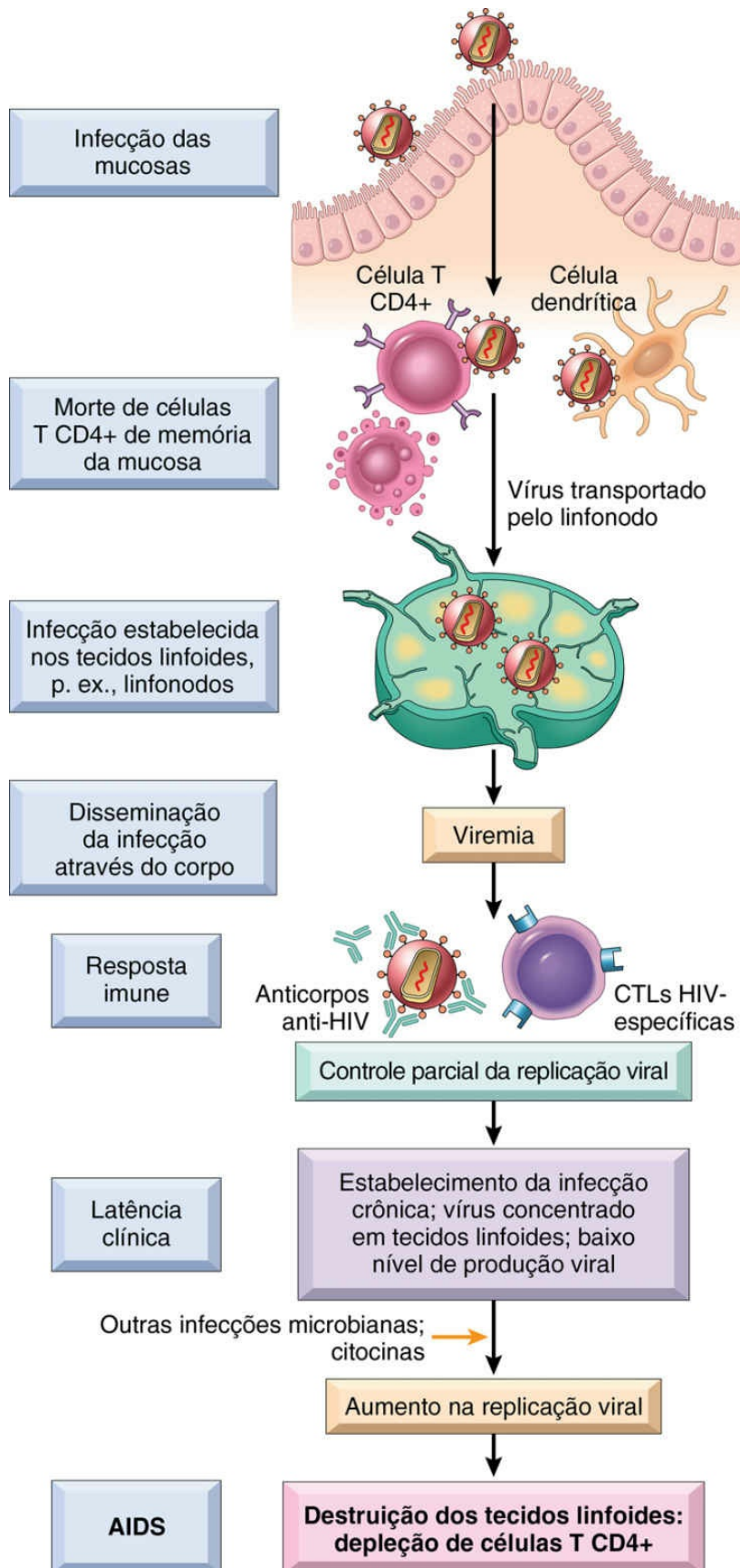



FIGURA 5.39 Patogenia da infecção pelo HIV-1. A infecção inicial começa nos tecidos da mucosa, envolvendo principalmente células T CD4+ e células dendríticas, e se espalha para os linfonodos. A replicação viral causa viremia e ampla disseminação do vírus para o tecido linfoide. A viremia é controlada pela resposta imune do hospedeiro e o paciente então entra em uma fase de latência clínica. Durante esta fase, a replicação viral nas células T e macrófagos permanece inalterada, mas existe alguma contenção imune do vírus (*não mostrada*). A destruição gradual das células CD4+ é contínua e, por fim, o número de células T CD4+ diminui e o paciente desenvolve sintomas clínicos de AIDS. *CTL*, linfócitos T citotóxicos.

FIGURA 5.40 Evolução clínica da infecção pelo HIV. (A) Durante o período inicial após a infecção primária, há disseminação viral, desenvolvimento de resposta imune contra o HIV, e muitas vezes uma síndrome viral aguda. Durante o período de latência clínica, a replicação viral continua e a contagem de células T CD4+ diminui gradualmente, até atingir um nível crítico abaixo do qual existe um risco substancial de desenvolvimento de doenças associadas à AIDS. (B) Resposta imune à infecção pelo HIV. A resposta citotóxica de linfócitos T (CTL) contra o HIV é detectável durante 2 a 3 semanas após a infecção inicial e atinge um pico entre 9 a 12 semanas. A expansão evidente dos clones de células T CD8+ específicos para o vírus ocorre durante este período, e até 10% dos CTLs de um paciente podem ser específicos para o HIV em 12 semanas. A resposta imune humoral ao HIV chega ao pico em cerca de 12 semanas. (A. Adaptado de Fauci AS, Lane HC: Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related conditions. In Fauci AS, et al, editors: Harrison's principles of internal medicine, ed 14, New York, 1997, McGraw-Hill, p 1791.)

A extensão da viremia, quantificada pelos níveis de RNA do HIV-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

1 no sangue, é um marcador útil da progressão da doença do HIV e é valiosa no tratamento dos indivíduos infectados pelo HIV. A carga viral no final da fase aguda reflete o equilíbrio entre o vírus e a resposta do hospedeiro, e em determinados pacientes pode permanecer bastante estável por vários anos. Este nível estacionário de viremia, chamado *set point viral*, é um preditor da velocidade de declínio das células T CD4+ e, portanto, da progressão da doença causada pelo HIV.

Como a perda da contenção imune está associada ao declínio na contagem de células T CD4+, o *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) classificou a infecção pelo HIV e estratificou os pacientes em três grupos com base na contagem de células CD4+: maior ou igual a 500 células/μL, 200 a 499 células/μL e menos de 200 células/μL (Tabela 5.15).

Tabela 5.15

Categorias de Classificação do CDC da Infecção por HIV

	Categorias de Células T CD4+		
Categorias clínicas	**1 ≥ 500 Células/μL**	**2 200-499 Células/μL**	**3 <200 Células/μL**
A. Assintomático: HIV agudo (primário) ou linfadenopatia generalizada persistente	A1	A2	A3
B. Sintomático: não há condições A ou C	B1	B2	B3
C. Condições do indicador de AIDS: incluindo doença constitucional, doença neurológica ou neoplasia			

Dados de Centers for Disease Control and Prevention: 1993 revised classification system and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 41(RR-17):1, 1992.

Na ausência de tratamento, a maioria dos pacientes infectados pelo HIV progride para AIDS após uma fase crônica que dura de 7 a 10 anos, mas há exceções. Nos *progressores rápidos*, a fase crônica, intermediária, é reduzida para 2 a 3 anos após a infecção primária. Cerca de 5% a 15% dos indivíduos infectados são *não progressores de longo prazo*, definidos como indivíduos infectados pelo HIV-1 não tratados que permanecem assintomáticos por 10 anos ou mais, com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

contagem de células T CD4+ estáveis e baixos níveis de viremia no plasma (geralmente <500 cópias de RNA viral/mL). Surpreendentemente, cerca de 1% dos indivíduos infectados apresentam carga viral indetectável (<50 a 75 cópias de RNA / mL); estes foram chamados c*ontroladores de elite*. Indivíduos com uma evolução clínica tão incomum atraiu grande atenção médica na esperança de que ao serem estudados, poderiam ser obtidos esclarecimentos sobre os fatores hospedeiros e virais que influenciam a progressão da doença. Até o momento, os estudos deste grupo indicam que as variáveis que influenciam a evolução da doença são muito heterogêneas. Na maioria dos casos, os isolados virais não apresentam anormalidades qualitativas, o que sugere que a evolução sem intercorrências não pode ser atribuída a um "mau" vírus. Em todos os casos, há evidências de uma resposta imune anti-HIV vigorosa, mas a correlação imune de proteção ainda é desconhecida. Alguns desses indivíduos apresentam altos níveis de respostas de células T CD4+ e CD8+ específicas para o HIV, e esses níveis são mantidos ao longo da infecção. A herança de determinados alelos de *HLA* parece correlacionar-se com a resistência à progressão da doença, talvez refletindo a capacidade de montar respostas antivirais pelas células T.

Características Clínicas da AIDS

Na seção a seguir, resumimos as manifestações clínicas da fase terminal da doença, ou AIDS.

Nos Estados Unidos, o paciente adulto típico com AIDS apresenta febre, perda de peso, diarreia, linfadenopatia generalizada, múltiplas infecções oportunistas, doenças neurológicas e, em muitos casos, neoplasias secundárias.

Infecções Oportunistas

As infecções oportunistas representam a maioria das mortes entre os pacientes com AIDS não tratados. Muitas dessas infecções representam a reativação de infecções latentes, que geralmente são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mantidas sob controle por um robusto sistema imune, mas não são completamente erradicadas porque os agentes infecciosos evoluíram para coexistir com seus hospedeiros. Atualmente, a frequência das infecções varia entre as diferentes regiões do mundo e foi substancialmente reduzida após o uso da terapia antirretroviral altamente ativa (chamada HAART ou ART), que depende de uma combinação de três ou quatro fármacos que bloqueiam diferentes etapas do ciclo de vida do HIV.

- Aproximadamente 15% a 30% dos indivíduos infectados pelo HIV não tratados desenvolvem *pneumonia* causada pelo fungo *Pneumocystis jiroveci* em algum momento durante a progressão da doença. Antes do advento da HAART, esta infecção era uma apresentação característica em cerca de 20% dos casos, mas a incidência é muito menor em pacientes que respondem a HAART.
- A *candidíase* é a infecção fúngica mais comum nos pacientes com AIDS e a infecção da cavidade oral, vagina e esôfago é a manifestação clínica mais comum. Nos indivíduos infectados pelo HIV, a candidíase oral é sinal de descompensação imune e muitas vezes anuncia a transição para a AIDS. A candidíase invasiva é pouco frequente em pacientes com AIDS, e geralmente ocorre quando há neutropenia induzida por drogas ou uso de cateteres permanentes.
- O *citomegalovírus* (CMV) pode causar doença disseminada, mas geralmente afeta os olhos e o trato gastrointestinal. A coriorretinite costumava ser encontrada em aproximadamente 25% dos pacientes, mas diminuiu drasticamente após o início do HAART. A retinite por CMV ocorre quase que exclusivamente em pacientes com contagem de células T CD4+ inferior a 50 por microlitro. A infecção por CMV gastrointestinal, observada em 5% a 10% dos casos, manifesta-se como esofagite e colite, e esta última está associada a múltiplas ulcerações da mucosa.
- A infecção bacteriana disseminada por *micobactérias não*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tuberculosas ou atípicas (principalmente *Mycobacterium avium intracellulare*) também ocorre tardiamente, associada ao quadro de imunossupressão grave. Coincidentemente com a epidemia de AIDS, a incidência de tuberculose aumentou drasticamente. Em todo o mundo, quase um terço de todas as mortes de pacientes com AIDS são atribuídas à *tuberculose*, mas esta complicação continua a ser incomum nos Estados Unidos. Pode haver tanto a reativação da doença pulmonar latente como uma nova infecção primária. Assim como acontece na tuberculose em outros quadros, a infecção pode permanecer limitada aos pulmões ou pode envolver múltiplos órgãos. A maior preocupação atualmente é o número cada vez maior de relatos que descrevem um número crescente de isolados resistentes a múltiplos medicamentos antimicobacterianos.

- A *criptococose* ocorre em cerca de 10% dos pacientes com AIDS. Em outras situações associadas à imunossupressão, a meningite é a principal manifestação clínica da criptococose. *Toxoplasma gondii*, outro invasor frequente do SNC na AIDS, causa encefalite e é responsável por 50% de todas as lesões de massa no SNC.
- O *vírus JC*, um papovavírus humano, é outro importante agente causador de infecções do SNC em pacientes infectados pelo HIV. Causa leucoencefalopatia progressiva multifocal (Cap. 23). A *infecção pelo vírus Herpes simples* manifesta-se como ulcerações mucocutâneas que envolvem boca, esôfago, genitália externa e região perianal. A diarreia persistente, que é comum em pacientes não tratados com AIDS avançada, muitas vezes é causada por infecções com protozoários ou bactérias entéricas.

Tumores

Os pacientes com AIDS apresentam alta incidência de alguns tumores, notavelmente sarcoma de Kaposi, linfoma de células B, câncer de colo do útero nas mulheres e câncer anal nos homens.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Esses tumores frequentemente são considerados *doenças malignas definidoras de AIDS*. Estima-se que 25 a 40% dos indivíduos infectados pelo HIV não tratados acabarão desenvolvendo algum câncer. Muitos desses tumores são causados por *vírus de DNA oncogênicos*, incluindo o herpes-vírus do sarcoma de Kaposi (sarcoma de Kaposi), EBV (linfoma de células B) e o papilomavírus humano (carcinoma de colo do útero e anal). Esses vírus estabelecem infecções latentes, que são mantidas controladas pelo sistema imune competente em indivíduos saudáveis. O maior risco de desenvolver uma doença maligna, em pacientes com AIDS, está associado à falta da contenção da infecção após a reativação viral e a diminuição da imunidade celular contra as células infectadas pelos vírus e em transformação maligna. A incidência de muitos desses tumores, especialmente o sarcoma de Kaposi, está diminuindo com a melhora do tratamento e pelo fato de os pacientes apresentarem menor comprometimento imune. No entanto, os indivíduos infectados pelo HIV permanecem mais suscetíveis a tumores que ocorrem na população em geral, como câncer de pulmão e de pele, e certas formas de linfoma.

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi (KS), um tumor vascular, que em outras situações é raro nos Estados Unidos, é considerado uma doença maligna definidora de AIDS. A morfologia do KS e a sua ocorrência em pacientes não infectados pelo HIV são discutidas no Capítulo 10. No início da epidemia da AIDS, até 30% dos homens homossexuais ou bissexuais infectados apresentavam KS, mas com o uso da HAART houve um declínio acentuado na sua incidência nos últimos anos. Em contraste, em áreas da África subsaariana onde a infecção pelo HIV é frequente e em grande parte não tratada, o sarcoma de Kaposi é um dos tumores mais comuns.

As lesões do KS são caracterizadas pela proliferação de células fusiformes que expressam marcadores tanto de células endoteliais (vasculares ou linfáticas) como de células musculares lisas. Além disso, as lesões do KS apresentam infiltrados inflamatórios crônicos. Muitas das características do KS são sugestivas de um tumor não

******ebook converter DEMO Watermarks*******

maligno (apesar do nome assustador).

Há provas convincentes de que o KS é causado pelo *herpes-vírus KS*(*KSHV*), também chamado *herpes-vírus humano 8* (*HHV8*). Exatamente como a infecção pelo KSHV causa o KS ainda não foi esclarecido. Assim como outros herpes-vírus, o KSHV estabelece uma infecção latente, durante a qual várias proteínas são produzidas com funções de estimular a proliferação das células fusiformes e prevenir a apoptose. Entre essas proteínas destacam-se um homólogo viral da ciclina D reguladora do ciclo celular (um oncogene) e vários inibidores do *p53* (um gene supressor de tumor), ambos envolvidos no desenvolvimento de tumores (Cap. 6). As células fusiformes produzem fatores pró-inflamatórios e angiogênicos, que recrutam componentes inflamatórios e neovasculares da lesão, e estes últimos fornecem sinais que auxiliam na sobrevivência e no crescimento das células fusiformes. No entanto, a infecção pelo KSHV, embora necessária para o desenvolvimento do KS, não é suficiente, e são necessários cofatores adicionais. Na forma relacionada com a AIDS, esse cofator claramente é o HIV. A imunossupressão mediada pelo HIV pode estar associada à disseminação generalizada do KSHV no hospedeiro.

Clinicamente, o KS associado à AIDS é bastante diferente da forma esporádica (Cap. 10). Em indivíduos infectados pelo HIV, o tumor tende a ser generalizado, afetando a pele, membranas mucosas, trato gastrointestinal, linfonodos e pulmões. Esses tumores também costumam ser mais agressivos do que o KS esporádico.

Linfomas

O linfoma ocorre em uma frequência marcadamente maior em indivíduos com AIDS, tornando-se um tumor definidor de AIDS. Aproximadamente 5% dos pacientes com AIDS apresentam linfoma e aproximadamente outros 5% desenvolvem linfoma durante a evolução subsequente da doença. Mesmo na era da terapia antirretroviral, o linfoma continua a ocorrer em indivíduos infectados pelo HIV com uma incidência, pelo menos, 10 vezes maior do que a média da população. Com base na caracterização molecular de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

linfomas associados ao HIV e nas considerações epidemiológicas acima, pelo menos dois mecanismos parecem fundamentar o aumento do risco de tumores de células B em indivíduos infectados pelo HIV.

- *Tumores Induzidos por Vírus Oncogênicos.* A imunidade das células T é necessária para restringir a proliferação das células B infectadas de maneira latente por vírus oncogênicos, como EBV e KSHV. À medida que ocorre depleção grave de células T no curso da infecção pelo HIV, este controle é perdido e as células B infectadas sofrem uma proliferação descontrolada, predispondo a mutações e ao desenvolvimento de tumores de células B. Como resultado, pacientes com AIDS apresentam maior risco de desenvolver linfomas de células B agressivos compostos por células tumorais infectadas por vírus oncogênicos, particularmente o EBV. Os tumores geralmente ocorrem em locais extranodais, como o SNC, intestino, órbita e pulmões, entre outros. Os pacientes com AIDS também são mais propensos ao desenvolvimento de linfomas raros que apresentam efusões malignas (chamadas "linfoma de efusão primária"), que são notáveis porque as células tumorais geralmente apresentam-se coinfectadas tanto pelo EBV quanto pelo KSHV, um exemplo altamente incomum de cooperação entre dois vírus oncogênicos.
- *Hiperplasia de Células B do Centro Germinativo*. A maioria dos linfomas que ocorre em pacientes com contagem de células T CD4 preservada não está associada ao EBV ou ao KSHV. O aumento do risco de linfoma nesses pacientes pode estar relacionado com a hiperplasia intensa das células B no centro germinativo, observada na infecção pelo HIV. O alto grau de proliferação e mutações somáticas que ocorrem nas células B do centro germinativo constituem a base para translocações cromossômicas e mutações que envolvem genes que causam tumores. Na verdade, os tumores agressivos de células B que surgem fora do quadro de depleção grave de células T em indivíduos infectados pelo HIV, como o linfoma de Burkitt e o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

linfoma de grandes células B difusas, frequentemente estão associados a mutações em oncogenes, como *MYC* e *BCL6*. Essas mutações apresentam características moleculares de "erros" durante a tentativa de diversificação de genes de imunoglobulina nas células B do centro germinativo.

Várias outras proliferações relacionadas com o EBV também merecem atenção. O *linfoma de Hodgkin*, tumor incomum de células B associado a uma resposta inflamatória tecidual pronunciada (Cap. 12), também ocorre em maior frequência em indivíduos infectados pelo HIV. Em praticamente todos os casos de linfoma de Hodgkin associado ao HIV, as células tumorais características (células Reed-Sternberg) estão infectadas pelo EBV. Muitos (mas não todos) pacientes com HIV que apresentam linfoma de Hodgkin também exibem baixas contagens de células CD4 no momento do surgimento da doença. A infecção pelo EBV também é responsável pelo desenvolvimento da leucoplasia pilosa oral (projeções brancas na língua), resultado da proliferação de células escamosas infectadas pelo EBV na mucosa bucal (Cap. 15).

Outros Tumores

Além do KS e dos linfomas, os pacientes com AIDS também apresentam maior ocorrência de *carcinoma do colo do útero* e de *câncer anal*. Ambos os tumores são altamente associados à infecção pelo *Papilomavírus humano*, que é mal controlada em indivíduos com imunossupressão.

Doença do Sistema Nervoso Central

O envolvimento do SNC é uma manifestação comum e importante da AIDS. Dos pacientes, 90% apresentam alguma forma de envolvimento neurológico à necrópsia, e 40 a 60% exibem disfunção neurológica clinicamente aparente. Em alguns pacientes, as manifestações neurológicas podem ser a única ou a mais antiga característica de apresentação da infecção pelo HIV. As lesões incluem uma meningoencefalite viral autolimitada ou meningite asséptica,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mielopatia vacuolar, neuropatias periféricas e, mais comumente, encefalopatia progressiva denominada *transtorno neurocognitivo associado ao HIV* (Cap. 23).

Efeito da Terapia Antirretroviral no Curso da Infecção Pelo HIV

O surgimento de novos fármacos, que tem como alvo a transcriptase reversa viral, a protease e as enzimas integrases, mudou a face clínica da AIDS. Quando uma combinação de pelo menos três fármacos eficazes é utilizada em um paciente motivado e complacente, a replicação do HIV é reduzida para abaixo do limiar de detecção (<50 cópias de RNA/mL) e permanece assim enquanto o paciente é aderente à terapia. Uma vez que o vírus é suprimido, a perda progressiva de células T CD4+ é interrompida e a contagem de células T CD4+ periféricas aumenta lentamente, frequentemente retornando ao nível normal. Com o uso desses fármacos, a taxa de mortalidade anual da AIDS nos Estados Unidos diminuiu de um pico de 16 a 18 a cada 100.000 indivíduos em 1995-1996 para menos de 4 em 100.000. Muitos distúrbios associados à AIDS, como infecções oportunistas por *P. jiroveci* e sarcoma de Kaposi, atualmente são incomuns. A terapia antirretroviral eficaz também reduziu a transmissão do vírus, especialmente das mães infectadas para os neonatos.

Apesar dessa melhora dramática, surgiram várias novas complicações associadas à infecção pelo HIV e ao seu tratamento. Alguns pacientes com doença avançada, que fazem uso da terapia antirretroviral, desenvolvem uma deterioração clínica paradoxal durante o período de recuperação do sistema imune, apesar do aumento da contagem de células T CD4+ e diminuição da carga viral. Este distúrbio, denominado *síndrome inflamatória da reconstituição imune*, não é compreendido, mas é descrito como uma mal regulada resposta do hospedeiro à alta carga antigênica de microrganismos persistentes. Talvez uma das complicações mais importantes da terapia antirretroviral de longo prazo sejam os efeitos colaterais adversos dos fármacos. Estes incluem lipoatrofia (perda de gordura facial), lipoacúmulo (excesso de deposição de gordura centralmente),

******ebook converter DEMO Watermarks*******

elevação dos lipídeos, resistência à insulina, neuropatia periférica e doenças cardiovasculares, renais e hepáticas prematuras. Por fim, a morbidade não relacionada com a AIDS é muito mais comum do que a morbidade clássica relacionada com a AIDS em pacientes tratados com HAART de longa duração. As principais causas de morbidade são câncer e doença cardiovascular acelerada. O mecanismo dessas complicações não relacionadas com a AIDS não é conhecido, mas a inflamação persistente e a disfunção das células T podem ter um papel.

Morfologia

As alterações teciduais (com exceção do cérebro) não são específicas e nem diagnósticas. As características patológicas comuns da AIDS incluem infecções oportunistas, sarcoma de Kaposi e linfomas de células B. A maioria dessas lesões são discutidas em outros capítulos, porque também ocorrem em indivíduos que não apresentam infecção pelo HIV. As lesões no sistema nervoso central são descritas no Capítulo 23.

A biópsia dos linfonodos aumentados nos estágios iniciais da infecção pelo HIV revelam acentuada hiperplasia folicular das células B, que muitas vezes assumem formas inusitadas e serpiginosas. A zona do manto que circunda os folículos é atenuada e os centros germinativos avançam nas áreas de células T interfoliculares. Essa hiperplasia de células B é o reflexo morfológico da ativação das células B policlonais e hipergamaglobulinemia observada nos indivíduos infectados pelo HIV.

Com a progressão da doença, o frenesi da proliferação de células B diminui e cede lugar a um padrão de involução linfoide grave. Os linfonodos têm os linfócitos depletados e a rede organizada de células dendríticas foliculares é destruída. Os centros germinativos podem até se tornar hialinizados. Durante este estágio avançado, a carga viral nos linfonodos é reduzida, em parte devido à ruptura das células dendríticas foliculares. Esses linfonodos “esgotados”

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tornam-se atróficos e pequenos e podem abrigar numerosos agentes patogênicos oportunistas, muitas vezes dentro de macrófagos. Por causa da imunossupressão profunda, a resposta inflamatória às infecções nos linfonodos e em locais extranodais pode ser escassa ou atípica. Por exemplo, as micobactérias muitas vezes não conseguem desencadear a formação de granulomas porque as células CD4+ estão deficientes e a presença desses agentes infecciosos pode não ser aparente sem auxílio de coloração especial. Como seria de esperar, a involução linfoide não se limita aos linfonodos; em estágios posteriores da AIDS, o baço e o timo também são convertidos em "cidades vazias", virtualmente desprovidas de linfócitos.

Apesar dos avanços impressionantes na compreensão e tratamento da infecção pelo HIV, o prognóstico de longo prazo de pacientes com AIDS continua sendo uma preocupação. Embora com uma terapia eficaz a taxa de mortalidade tenha diminuído nos Estados Unidos, os pacientes tratados ainda apresentam o DNA viral nos tecidos linfoides. A terapia verdadeiramente curativa ainda não foi encontrada. Da mesma forma, embora tenham sido realizados esforços consideráveis para desenvolver uma vacina protetora, muitos obstáculos ainda permanecem para que ela se torne uma realidade. As análises moleculares revelaram um grau alarmante de variação nos isolados virais dos pacientes e isso torna a tarefa de produzir uma vacina extremamente difícil. Esforços recentes concentraram-se na produção de anticorpos amplamente neutralizantes contra porções relativamente invariáveis de proteínas do HIV. Atualmente, a prevenção, as medidas de saúde pública e os medicamentos antirretrovirais continuam sendo os principais pilares da luta contra a AIDS.

Resumo

Curso clínico e complicações da infecção pelo HIV

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Progressão da doença*. A infecção pelo HIV progride através de fases.
    - *Infecção aguda pelo HIV*. Manifestações de doença viral aguda.
    - *Fase crônica (latente).* Disseminação do vírus, resposta imune do hospedeiro, destruição progressiva das células imunes.
    - *AIDS*. Imunodeficiência grave.
- *Características clínicas*. Manifestações completas da AIDS com várias complicações, principalmente resultantes da imunodeficiência.
    - Infecções oportunistas.
    - Tumores, especialmente tumores causados por vírus oncogênicos.
    - Complicações neurológicas de patogenia desconhecida.
- A terapia antirretroviral diminuiu consideravelmente a incidência de infecções oportunistas e tumores, mas também está associada a numerosas complicações.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Amiloidose

A amiloidose é uma condição associada a uma série de distúrbios em que os depósitos extracelulares de proteínas fibrilares são responsáveis por lesão tecidual e comprometimento funcional. Estas fibrilas anormais são produzidas por meio da agregação de proteínas dobradas indevidamente (que são solúveis quando estão dobradas em uma configuração normal). Os depósitos fibrilares se ligam a uma grande variedade de proteoglicanos e glicosaminoglicanos, que contêm grupos de açúcar carregados que conferem aos depósitos as características de coloração semelhantes às do amido (amilose). Dessa forma, os depósitos foram denominados *amiloides*, um nome firmemente enraizado apesar da percepção de que os depósitos não estão relacionados com o amido.

Patogenia da Deposição Amiloide

Os depósitos amiloides podem ocorrer em várias condições, em cada uma delas a composição proteica é diferente. Embora o amiloide tenha sempre a mesma aparência morfológica, é bioquimicamente heterogêneo. Na verdade, pelo menos 30 proteínas diferentes podem agregar-se para formar fibrilas com aparência de amiloide. Independentemente da sua derivação, todos os depósitos de amiloide são compostos por fibrilas sem ramificação, cada uma formada por polipeptídeos entrelaçados em uma conformação de folhas β pregueadas (Fig. 5.41). Aproximadamente 95% do material amiloide é constituído por proteínas fibrilares e os 5% restante é composto por várias glicoproteínas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

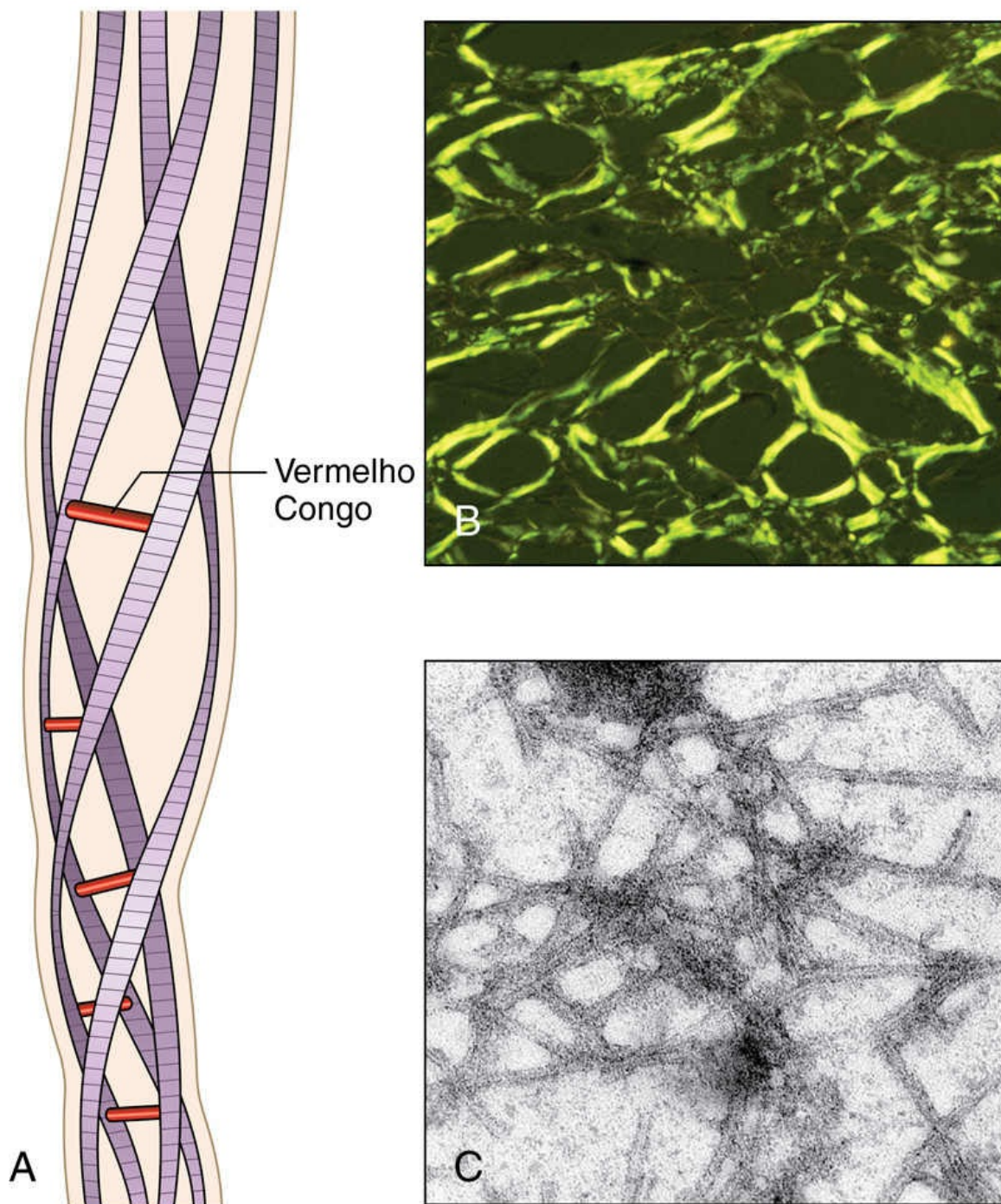



FIGURA 5.41 Estrutura do amiloide. (A) Diagrama esquemático de uma fibra amiloide mostrando quatro fibrilas (pode haver até seis em cada fibra) enroladas entre si e com ligação regularmente espaçada, corada por vermelho Congo. (B) A coloração com vermelho Congo exibe a birrefringência verde sob luz polarizada, uma característica diagnóstica do amiloide. (C) Micrografia eletrônica de fibrilas amiloides de 7,5 a 10 nm. (De Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 349:583–596, 2003.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As três formas mais comuns de amiloide são:

- *Amiloide AL (amiloide de cadeia leve)* é constituído por cadeias leves de imunoglobulina completas, fragmentos amino-terminais de cadeias leves, ou ambos.
- *Amiloide AA (amiloide associado)* é composto por uma proteína, de 8500 daltons, derivada da proteólise de um precursor maior no sangue chamado SAA (proteína sérica associada ao amiloide), que é sintetizado no fígado.
- *Proteína β-amiloide (Aβ)* é um peptídeo de 4000 daltons derivado da proteólise de uma glicoproteína transmembranar muito maior, chamada *proteína precursora do amiloide*.

Muitas outras proteínas também podem se depositar como amiloide em várias desordens. Clinicamente, alguns dos exemplos mais importantes são mencionados na seção a seguir.

Classificação da Amiloidose e Mecanismos de Formação do Amiloide

A amiloidose é o resultado do dobramento anormal de proteínas, que assume a conformação de folha β pregueada, agregadas e depositas como fibrilas nos tecidos extracelulares. Normalmente, as proteínas dobradas de forma inapropriada intracelularmente são degradadas nos proteassomos, e os agregados de proteínas extracelulares são absorvidos e degradados por macrófagos. Na amiloidose, esses mecanismos de controle de qualidade falham e as proteínas fibrilares se acumulam fora das células. As proteínas que formam o amiloide podem ser de dois tipos (Fig. 5.42): (1) proteínas normais que apresentam uma tendência inerente de se associar e formar fibrilas, particularmente quando produzidas em quantidades aumentadas ou (2) proteínas mutantes que são propensas a dobrar-se anormalmente e agregar-se. Os mecanismos de deposição de diferentes tipos de amiloide são discutidos adiante, juntamente com a classificação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

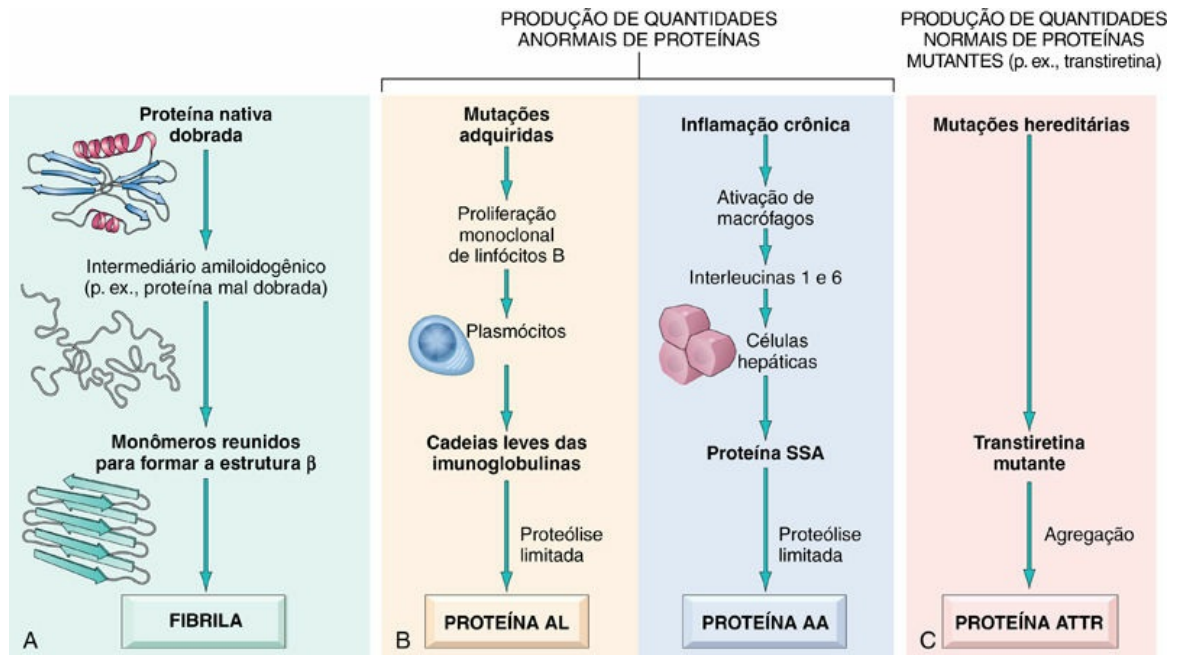



FIGURA 5.42 Patogenia da amiloidose. (A) Mecanismo geral da formação de fibrilas amiloides. (B) Formação do amiloide devido à produção excessiva de proteínas propensas ao dobramento defeituoso. (C) Formação do amiloide devido a uma proteína mutante.

Como uma determinada forma de amiloide (p. ex., AA) pode estar associada a diversos quadros clínicos, seguiremos uma classificação que leva em consideração características clínicas e bioquímicas (Tabela 5.16). A amiloidose pode ser sistêmica (generalizada), envolvendo vários sistemas de órgãos, ou pode estar localizada em um único órgão, como o coração. Por motivos clínicos, o padrão sistêmico é subclassificado em amiloidose primária quando está associado à proliferação de clones de plasmócitos, ou amiloidose secundária quando ocorre como uma complicação de um processo subjacente, inflamatório ou destrutivo de um tecido. A amiloidose hereditária ou familiar constitui um grupo separado e heterogêneo com vários padrões distintos em relação ao envolvimento dos órgãos.

Tabela 5.16

Classificação da Amiloidose

Categoria		Proteína Principal	Proteína Precursora Quimicamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Clinicopatológica	Doenças Associadas	da Fibrila	Relacionada
Amiloidose Sistêmica (Generalizada)			
Proliferações de células plasmáticas com amiloidose (amiloidose primária)	Mieloma múltiplo e outras proliferações monoclonais de células plasmáticas	AL	Cadeias leves de imunoglobulina, principalmente tipo λ
Amiloidose sistêmica reativa (amiloidose secundária)	Condições inflamatórias crônicas	AA	SAA
Amiloidose associada à hemodiálise	Insuficiência renal crônica	$A\beta_2m$	β2-microglobulina
Amiloidose Hereditária			
Febre Mediterrânea familiar		AA	SAA
Neuropatias amiloidóticas familiares (vários tipos)		ATTR	Transtiretina
Amiloidose sistêmica senil		ATTR	Transtiretina
Amiloidose Localizada			
Cerebral Senil	Doença de Alzheimer	A β	APP
Endócrina	Diabetes tipo 2		
Carcinoma Medular da Tireoide		A Cal	Calcitonina
Ilhotas de Langerhans		AIAPP	Peptídeo amiloide da ilhota
Amiloidose atrial isolada		AANF	Fator natriurético atrial

Amiloidose Primária: Proliferações de Plasmócitos Associadas à Amiloidose

O amiloide nesta categoria é do *tipo AL* e geralmente apresenta distribuição sistêmica. Esta é a forma mais comum de amiloidose, responsável por aproximadamente 2000 a 3000 novos casos por ano nos Estados Unidos. É causada por uma **proliferação clonal de plasmócitos** que sintetizam moléculas de Ig anormais. O tipo AL de amiloidose sistêmica ocorre em 5 a 15% de indivíduos com mieloma múltiplo, um tumor plasmocitário caracterizado pela produção excessiva de cadeias leves de imunoglobulina livre (Cap. 12). As cadeias leves κ ou λ livres, não pareadas (denominadas *proteína de Bence Jones*) são propensas a se agregar e se depositar em tecidos na forma de amiloides. No entanto, como a maioria dos pacientes com mieloma não desenvolve amiloidose, nem todas as cadeias leves são igualmente propensas a produzir amiloide. Por razões desconhecidas, as cadeias leves λ são aproximadamente seis vezes mais propensas a formar depósitos amiloides do que as cadeias leves κ.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A maioria das pessoas com amiloide AL não desenvolve mieloma múltiplo ou qualquer outra neoplasia de células B; esses casos foram tradicionalmente classificados como amiloidose primária, porque suas características clínicas derivam unicamente dos efeitos da deposição do amiloide em vez da formação de massas tumorais. Em praticamente todos esses casos, no entanto, imunoglobulinas monoclonais ou cadeias leves livres, ou ambas, podem ser encontradas no sangue ou na urina. A maioria desses pacientes também apresenta um aumento modesto no número de plasmócitos na medula óssea, que presumivelmente secreta os precursores da proteína AL.

Amiloidose Sistêmica Reativa

Os depósitos amiloides assumem um padrão sistêmico de distribuição e são compostos pela *proteína AA*. Esta categoria era anteriormente denominada amiloidose secundária porque se **desenvolve secundariamente a uma condição inflamatória associada**. Tuberculose, bronquiectasia e osteomielite crônica foram as condições subjacentes mais importantes, mas atualmente, essas condições frequentemente se resolvem com o tratamento antibiótico e causam amiloidose com menos frequência. Atualmente é mais comum que a amiloidose sistêmica reativa ocorra como uma complicação de doenças como artrite reumatoide, outras doenças do tecido conjuntivo, como a espondilite anquilosante e a doença inflamatória intestinal, particularmente a doença de Crohn e a colite ulcerativa. Entre estas, a condição associada mais frequente é a artrite reumatoide. A amiloidose apresenta-se em aproximadamente 3% dos pacientes com artrite reumatoide e é clinicamente significativa em metade dos indivíduos afetados. Os usuários de heroína que injetam a droga por via subcutânea também apresentam alta taxa de ocorrência de amiloidose generalizada por proteína AA. Infecções crônicas da pele causadas pela administração subcutânea de narcóticos também são responsáveis pela amiloidose. A amiloidose sistêmica reativa também pode ocorrer associada a certos tipos de câncer, sendo o mais comum o carcinoma de células renais e o linfoma de Hodgkin.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Na amiloidose AA, a síntese de SAA pelas células hepáticas é estimulada por citocinas, como IL-6 e IL-1, que são produzidas durante a inflamação; assim, a inflamação de longa data leva à elevação sustentada dos níveis de SAA. No entanto, enquanto os níveis de SAA estão aumentados em todos os casos de inflamação, apenas um pequeno subconjunto desenvolve amiloidose. Parece que a degradação da SAA em alguns pacientes produz intermediários que são propensos a formar fibrilas.

Amiloidose Heredofamiliar

Várias formas familiares de amiloidose foram descritas. A maioria é rara e ocorre em áreas geográficas limitadas. A mais comum e mais bem estudada é uma condição autossômica recessiva chamada *febre familiar do Mediterrâneo*, que é principalmente encontrada em indivíduos de origem armênia, judaica sefardita e árabe. Esta é uma síndrome "autoinflamatória" associada à produção excessiva de citocinas IL-1 em resposta a estímulos inflamatórios. Caracteriza-se por ataques de febre acompanhados por inflamação das superfícies serosas que se manifestam como peritonite, pleurite e sinovite. O gene da febre familiar do Mediterrâneo codifica uma proteína chamada pirina que é importante para minimizar a resposta de células imunes inatas, particularmente de neutrófilos, aos mediadores inflamatórios. O amiloide observado neste distúrbio é do tipo AA, sugerindo que ele está relacionado com os episódios recorrentes de inflamação.

Ao contrário da febre familiar do Mediterrâneo, um grupo de distúrbios familiares autossômicos dominantes é caracterizado pela deposição de amiloide constituído por fibrilas derivadas de transtiretina mutante (TTR). A TTR é uma transportadora do hormônio tiroxina. Notavelmente, os polipeptídeos TTR mutantes específicos tendem a formar amiloides em diferentes órgãos; assim, em algumas famílias, os depósitos são encontrados principalmente nos nervos periféricos (polineuropatias amiloidóticas familiares), e em outros, os depósitos cardíacos predominam. Aproximadamente 4% da população afrodescendente nos Estados Unidos é portadora da forma mutada do gene *TTR* que desencadeia a amiloidose cardíaca, e a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cardiomiopatia foi identificada em pacientes homozigotos e heterozigotos. A prevalência precisa de pacientes com esta mutação que causa o desenvolvimento da doença cardíaca clinicamente evidente não é conhecida.

Amiloidose Associada à Hemodiálise

Pacientes em hemodiálise por longo tempo, em razão de insuficiência renal, podem desenvolver depósitos amiloides derivados de β_2-microglobulina. Esta proteína está presente em altas concentrações no soro de indivíduos com doença renal e, no passado, era retida na circulação porque não podia ser filtrada através de membranas de diálise. Com o desenvolvimento de novos filtros de diálise, a incidência dessa complicação diminuiu significativamente. As características clássicas desta forma de amiloidose são a tríade de periartrose escápulo-umeral, síndrome do túnel do carpo e tenossinovite do flexor da mão.

Amiloidose Localizada

Algumas vezes, os depósitos amiloides permanecem limitados a um único órgão ou tecido sem envolver nenhum outro local no organismo. Os depósitos podem produzir massas nodulares macroscopicamente detectáveis ou ser evidentes apenas ao exame microscópico. Os depósitos nodulares de amiloide são mais frequentemente encontrados no pulmão, laringe, pele, bexiga urinária, língua e região ao redor do olho. Frequentemente, existem infiltrados linfoplasmocitários associados a essas massas de amiloides. Em alguns casos, o amiloide é constituído por proteína AL e, portanto, pode representar uma forma localizada do amiloide derivado de plasmócitos.

Amiloide Endócrino

Os depósitos microscópicos de amiloide localizados podem ser encontrados em certos tumores endócrinos, como carcinoma medular da glândula tireoide, tumores das ilhotas do pâncreas, feocromocitomas e carcinomas indiferenciados do estômago, e nas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ilhotas de Langerhans em indivíduos com diabetes melito tipo 2. Nesses distúrbios, as proteínas amiloidogênicas parecem ser derivadas de hormônios polipeptídicos (p. ex., carcinoma medular) ou de proteínas únicas (p. ex., polipeptídeo de amiloide de ilhotas).

Amiloide do Envelhecimento

Várias formas bem documentadas de deposição amiloide ocorrem no envelhecimento. Amiloidose sistêmica senil refere-se à deposição sistêmica de amiloide em pacientes idosos (geralmente por volta dos 70 a 80 anos). Devido ao envolvimento dominante e à disfunção cardíaca relacionada, essa forma era anteriormente denominada *amiloidose cardíaca senil*. Aqueles que são sintomáticos apresentam uma miocardiopatia restritiva e arritmias (Cap. 11). O amiloide dessa forma, ao contrário das formas familiares, deriva-se da TTR normal.

Morfologia

Não há padrões consistentes ou diferenciais de distribuição de órgãos ou tecidos relacionados com os depósitos amiloides em qualquer uma das categorias citadas, mas algumas generalizações podem ser realizadas. Na amiloidose AA secundária aos distúrbios inflamatórios crônicos, rins, fígado, baço, linfonodos, glândulas adrenais, glândula tireoide e muitos outros tecidos geralmente são afetados. Embora a amiloidose AL, associada à proliferação de plasmócitos não possa ser distinguida de forma segura da AA por sua distribuição nos órgãos, ela envolve mais frequentemente coração, trato gastrointestinal, vias respiratórias, nervos periféricos, pele e língua. A localização dos depósitos amiloides nas síndromes hereditárias é variada. Na febre familiar do Mediterrâneo, a amiloidose é do tipo AA e, consequentemente, pode se manifestar de forma generalizada, envolvendo rins, vasos sanguíneos, baço, trato respiratório e (raramente) fígado.

O amiloide pode ser observado macroscopicamente quando se acumula em grandes quantidades. Nesse caso, o órgão frequentemente exibe aumento de tamanho e o tecido aparece

******ebook converter DEMO Watermarks*******

acinzentado, com uma consistência cerosa e firme. Histologicamente, a deposição amiloide sempre é extracelular e se inicia entre as células, muitas vezes adjacente à membrana basal (Fig. 5.43A). À medida que o amiloide se acumula, ele avança contra as células, envolvendo-as e destruindo-as. Na forma associada à proliferação de plasmócitos, os depósitos perivasculares e vasculares são comuns.

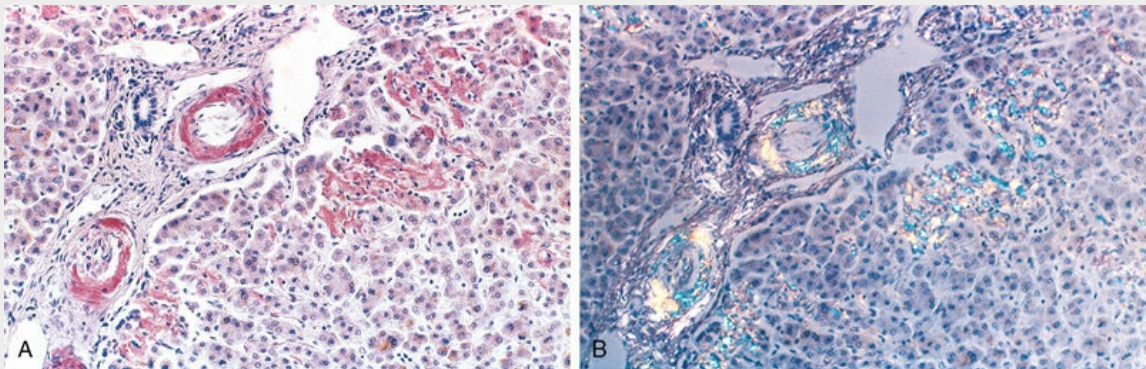



FIGURA 5.43 Amiloidose. (A) Corte do fígado corado com vermelho Congo revela depósitos de amiloide róseo-avermelhados nas paredes dos vasos sanguíneos e ao longo dos sinusoides. (B) Observe a birrefringência amarelo-esverdeada dos depósitos quando observada ao microscópio sob luz polarizada. (B. Cortesia do Dr. Trace Worrell and Sandy Hinton, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

O diagnóstico da amiloidose é baseado na histopatologia

À microscopia óptica e por meio da coloração por hematoxilina e eosina, o amiloide aparece como uma substância amorfa, eosinofílica, hialina e extracelular. Para diferenciar o amiloide de outros materiais hialinos (p. ex., colágeno, fibrina), são utilizadas várias colorações histoquímicas. A mais usada é a coloração por vermelho Congo que confere uma cor rosada ou avermelhada aos depósitos teciduais à microscopia óptica, mas quando observada sob luz polarizada vê-se uma marcante e específica birrefringência verde do amiloide corado (Fig. 5.43B). Esta reação à coloração é compartilhada por todas as formas de amiloide e é transmitida pela folha β pregueada que configura as fibras de amiloide. A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

confirmação pode ser obtida por microscopia eletrônica, que revela fibrilas finas amorfas não orientadas. A detecção do subtipo de amiloide é mais confiável quando realizada por espectrometria de massas, pois as colorações imuno-histoquímicas não são inteiramente sensíveis ou específicas.

O padrão de envolvimento de órgãos em diferentes formas de amiloidose é variável.

Rim

A amiloidose renal é a forma mais comum e, potencialmente, a forma mais grave de envolvimento dos órgãos. Macroscopicamente, os rins podem aparentar volume e coloração normais, ou em casos avançados eles podem estar encolhidos por causa da isquemia causada pelo estreitamento vascular induzido pela deposição de amiloide dentro das paredes arteriais e arteriolares. Histopatologicamente, o amiloide é depositado primariamente nos glomérulos, mas o tecido peritubular intersticial, as artérias e as arteríolas também são afetados. Os depósitos glomerulares aparecem primeiramente como espessamentos discretos da matriz mesangial, geralmente acompanhados por alargamento da membrana basal dos capilares glomerulares. Com o tempo, os depósitos no mesângio e ao longo das membranas basais causam estreitamento capilar e distorção do tufo vascular glomerular. Com a progressão da amiloidose glomerular, os lumens capilares tornam-se obliterados e o glomérulo é substituído por massas confluentes ou por fitas largas entrelaçadas de amiloide.

Baço

A amiloidose esplênica pode ser macroscopicamente inaparente ou pode causar esplenomegalia moderada a marcante (até 800 g). Por razões misteriosas, dois padrões distintos de deposição são observados. No primeiro, os depósitos estão em grande parte limitados aos folículos esplênicos, produzindo grânulos com aspecto tipo “tapioca” à análise macroscópica e uma aparência denominada *baço em sagu*. No segundo padrão, o amiloide envolve as paredes dos seios esplênicos e a estrutura do tecido conjuntivo na polpa vermelha. A fusão dos depósitos iniciais origina grandes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

áreas de amiloidose, criando o que foi designado como *baço lardáceo*.

Fígado

Os depósitos podem ser macroscopicamente inaparentes ou podem desencadear uma hepatomegalia moderada a marcante. O amiloide aparece primeiramente no espaço de Disse e, em seguida, avança progressivamente pelas células parenquimatosas hepáticas adjacentes e sinusoides. Com o tempo, ocorrem deformidades, atrofia por pressão e desaparecimento dos hepatócitos, ocorrendo substituição total de grandes áreas do parênquima hepático. O envolvimento vascular e os depósitos nas células de Kupffer são frequentes. A função hepática geralmente é preservada apesar do envolvimento bastante extenso.

Coração

A amiloidose cardíaca (Cap. 11) pode ocorrer em qualquer forma de amiloidose sistêmica. É também o principal órgão envolvido na amiloidose sistêmica senil. O coração pode estar com volume aumentado e consistência firme, mas, na maioria das vezes, não exibe alterações significativas ao exame macroscópico. Histopatologicamente, os depósitos se iniciam como acúmulos focais subendocárdicos e dentro do miocárdio, entre as fibras musculares. A expansão destes depósitos miocárdicos eventualmente causa atrofia por pressão das fibras miocárdicas. Quando os depósitos amiloides são subendocárdicos, o sistema de condução pode ser danificado, o que se evidencia pelas anormalidades eletrocardiográficas observadas em alguns pacientes.

Outros Órgãos

As deposições nodulares na **língua** podem causar macroglossia, dando origem à designação amiloide formador de tumor de língua. O **trato respiratório** pode estar envolvido de forma focal ou difusamente a partir da laringe até os menores bronquíolos. Uma forma distinta de amiloide é encontrada no **cérebro** de pacientes com doença de Alzheimer. Podem se apresentar nas chamadas "placas", bem como nos vasos sanguíneos (Cap. 23). A amiloidose

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dos **nervos** periféricos e autônomos é uma característica de várias neuropatias amiloidóticas familiares.

Características Clínicas

A amiloidose pode ser uma alteração anatômica não suspeita, que não causa manifestações clínicas, ou pode levar ao desenvolvimento de problemas clínicos graves, podendo levar à morte. Os sintomas dependem da magnitude dos depósitos e dos locais ou órgãos afetados. As manifestações clínicas iniciais muitas vezes são inteiramente inespecíficas, como fraqueza, perda de peso, vertigens ou síncope. Achados aparentemente mais específicos aparecem mais tarde e mais frequentemente estão relacionados com doenças renais, envolvimento cardíaco e gastrointestinal.

O envolvimento renal leva a uma proteinúria que pode ser grave o suficiente para causar síndrome nefrótica (Cap. 14). A obliteração progressiva dos glomérulos nos casos avançados, em última análise, causa insuficiência renal e uremia. A insuficiência renal é uma causa comum de morte. A amiloidose cardíaca pode se apresentar insidiosamente como insuficiência cardíaca congestiva. Os aspectos mais graves da amiloidose cardíaca são os distúrbios de condução e arritmias, que podem ser fatais. Ocasionalmente, a amiloidose cardíaca produz um padrão restritivo de cardiomiopatia e mascara-se como pericardite constritiva crônica (Cap. 11). A amiloidose gastrointestinal pode ser assintomática ou pode apresentar-se sob várias formas. A amiloidose da língua pode causar aumento do órgão e inelasticidade suficientes para dificultar a fala e a deglutição. As deposições no estômago e no intestino podem causar má absorção, diarreia e distúrbios digestivos. A amiloidose vascular causa fragilidade vascular que pode desencadear sangramento, por vezes maciço, que pode ocorrer de forma espontânea ou após um trauma aparentemente trivial. Além disso, em alguns casos, o amiloide AL liga-se e inativa o fator X, um fator essencial da coagulação, levando a um distúrbio de sangramento com potencial risco de morte.

O diagnóstico da amiloidose depende do exame histopatológico para evidenciação dos depósitos amiloides nos tecidos. O local mais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

comum para realização da biópsia é o rim, quando as manifestações renais estão presentes, ou os tecidos retais ou gengivais em pacientes suspeitos de amiloidose sistêmica. O exame de aspirados de gordura abdominal corados por vermelho Congo também pode ser usado para o diagnóstico de amiloidose sistêmica. O teste é bastante específico, mas sua sensibilidade é baixa. Em casos suspeitos de amiloidose por AL, a eletroforese de proteínas séricas e da urina deve ser realizada. Os aspirados da medula óssea em tais casos geralmente mostram uma população monoclonal de plasmócitos, mesmo na ausência de mieloma múltiplo. A cintilografia com componente sérico amiloide P radiomarcado (SAP) é um teste rápido e específico, pois o SAP liga-se aos depósitos amiloides e revela sua presença. Esse exame também fornece uma medida da extensão da amiloidose e pode ser usado para acompanhar pacientes em tratamento. A espectrometria de massas é uma ferramenta útil para a identificação do componente proteico do amiloide. Pode ser realizada em tecidos embebidos em parafina.

O prognóstico para indivíduos diagnosticados com amiloidose generalizada é ruim. Aqueles com amiloidose AL (não incluindo mieloma múltiplo) apresentam uma sobrevivência média de 2 anos após o diagnóstico. Indivíduos com amiloidose associada ao mieloma têm um prognóstico ainda pior. As perspectivas para os indivíduos com amiloidose sistêmica reativa é um pouco melhor e depende, em certa medida, do controle da condição subjacente. A reabsorção do amiloide após o tratamento da condição associada foi descrita, mas é uma ocorrência rara. Foram desenvolvidas novas estratégias terapêuticas destinadas a corrigir o dobramento errado das proteínas e a inibição da fibrilogênese.

Resumo

Amiloidose

- A amiloidose é uma doença caracterizada por depósitos extracelulares de proteínas que são propensas a agregar e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

formar fibrilas insolúveis.

- A deposição dessas proteínas pode ser resultado de: produção excessiva de proteínas que são propensas à agregação; mutações que produzem proteínas que não podem dobrar adequadamente e tendem a agregar-se; degradação proteolítica defeituosa ou incompleta de proteínas extracelulares.
- A amiloidose pode ser localizada ou sistêmica. É observada em associação a vários distúrbios primários, incluindo proliferações monoclonais de células B (nas quais os depósitos amiloides consistem em cadeias leves de imunoglobulina); doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide (depósitos de proteína A-amiloide, derivada de uma proteína de fase aguda produzida na inflamação); doença de Alzheimer (proteína β-amiloide); condições familiares nas quais os depósitos amiloides consistem em proteínas mutadas (p. ex., transtiretina nas polineuropatias amiloides familiares); e na hemodiálise (depósitos de β2-microglobulina, cuja eliminação é defeituosa).
- Os depósitos de amiloide causam lesão tecidual e prejudicam a função normal, causando pressão sobre células e tecidos. Eles não evocam uma resposta inflamatória.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Bonnelykke K, Sparks R, Waage J, et al. Genetics of allergy and allergic sensitization: common variants, rare mutations. *Curr Opin Immunol*. 2015;36:115. [Uma atualização sobre os genes associados a doenças alérgicas.]

Broderick L, De Nardo D, Franklin BS, et al. The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:395. [Uma discussão sobre inflamasoma e seu papel nas doenças inflamatórias.]

Chaudhry A, Rudensky AY. Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2013;123:939–944. [Uma discussão sobre como as células T reguladoras controlam as respostas inflamatórias e mantêm a homeostase no sistema imunológico.]

Cheng MH, Anderson MS. Monogenic autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:393–427. [Uma excelente revisão sobre síndromes autoimunes causadas por mutações de um único gene e o que elas nos ensinam sobre as vias de tolerância imunológica.]

Conley ME, Casanova JL. Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing. *Curr Opin Immunol*. 2014;30:17. [Uma revisão sobre as abordagens modernas para identificar a base genética das doenças da imunodeficiência.]

Craft JE. Follicular helper T cells in immunity and systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:337–347. [Uma discussão sobre as propriedades e geração de células T auxiliares foliculares e sua função na produção de anticorpos e na autoimunidade.]

Douek DC, Roederer M, Koup RA. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med*. 2009;60:471. [Uma discussão equilibrada sobre a patogênese da AIDS e os problemas ainda não resolvidos.]

Galli SJ. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008;454:445. [Excelente revisão dos mecanismos inflamatórios nas doenças alérgicas.]

Galli SJ. The mast cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am J Pathol*. 2016;186:212. [Uma fascinante discussão sobre a evolução das respostas dos mastócitos e suas funções de defesa e na doença do hospedeiro.]

Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell*. 2007;130:25. [Excelente discussão sobre os pontos de verificação que impedem a autoimunidade e por que esta pode falhar.]

Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med*. 2012;18:673–683. [Abrangente discussão sobre os papéis das células TH2, citocinas e outras células do sistema imunológico no desenvolvimento e resolução da asma.]

Jancar S, Sanchez Crespo M. Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm. *Trends Immunol*. 2005;26:48. [Um resumo dos mecanismos de lesão tecidual mediada pelo imunocomplexo.]

Jennette JC, Falk RJ, Hu P, et al. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated small-vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol*. 2013;8:139–160. [Uma revisão abrangente sobre as características clínicas e patológicas e a patogenia da vasculite dos pequenos vasos.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pandey S, Kawai T, Akira S. Microbial sensing by Toll-like receptors and intracellular nucleic acid sensors. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;7:a016246. [Uma excelente revisão sobre os receptores utilizados pelo sistema imune inato para detectar microrganismos.]

Klein L, Kyewski B, Allen PM, et al. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). *Nat Rev Immunol*. 2014;14:377. [Uma discussão sobre os mecanismos de maturação das células T e a tolerância central induzida no timo.]

Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014;157:1013. [Excelente atualização sobre o inflamasoma e seu papel na inflamação e defesa do hospedeiro.]

Liu Z, Davidson A. Taming lupus – a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med*. 2012;18:871–882. [Excelente revisão dos recentes avanços na compreensão da genética do lúpus e dos papéis das respostas imunes inatas e adaptativas na doença e como esses avanços estão moldando o desenvolvimento de novas terapias.]

Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, et al. IgG4-related disease. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:315. [Uma abrangente discussão sobre os recursos e a provável patogenia dessa entidade recentemente descrita.]

Mathis D, Benoist C. Microbiota and autoimmune disease: the hosted self. *Cell Host Microbe*. 2011;10:297–301. [Uma revisão da evidência de que o microbioma influencia a ativação imune e a autoimunidade e relevância desses achados nas doenças autoimunes humanas.]

Mavragani CP, Moustsopoulos HM. Sjögren's syndrome. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:273. [Uma revisão sobre a patogenia e as características clínicas da síndrome de Sjögren.]

Mitchell RN. Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:19. [Uma revisão dos mecanismos que levam à doença vascular na rejeição crônica do enxerto.]

Moir S, Chun TW, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:223. [Uma discussão sobre os atuais conceitos dos mecanismos pelos quais o HIV causa imunodeficiência.]

Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010;363:1451. [Uma boa revisão dos mecanismos de reconhecimento e rejeição de aloenxertos e o desenvolvimento de novas estratégias para o tratamento da rejeição.]

O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science*. 2010;327:1098. [Excelente revisão sobre o desenvolvimento e as funções dos subconjuntos de células T auxiliares e as incertezas no campo.]

Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity*. 2013;38:414–423. [Excelente revisão sobre os mecanismos moleculares subjacentes a geração, manutenção e estabilidade das células T reguladoras.]

Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2015;6:272. [Uma discussão sobre os atuais conceitos da patogenia da esclerose sistêmica.]

Parvaneh N, Casanova JL, Notarangelo LD, et al. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:314–323. [Excelente revisão sobre síndromes de imunodeficiência primária recentemente descritas.]

Schwartz RH. Historical overview of immunological tolerance. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4:a006908. [Um elaborado resumo sobre os mecanismos de tolerância, os estudos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

experimentais por trás da elucidação desses mecanismos, e como eles podem ser interrompidos para dar origem à autoimunidade.]

Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110. [Excelente revisão das características clínicas e patogenia do lúpus.]

Westermark GT, Fandrich M, Westermark P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapies. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:321. [Excelente revisão sobre a patogenia e as características clínicas da amiloidose.]

Victora GD, Nussenzweig MC. Germinal centers. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:429–457. [Excelente revisão sobre as propriedades e a formação dos centros germinativos e a sua função nas respostas de anticorpos e doenças autoimune.]

Voight BF, Cotsapas C. Human genetics offers an emerging picture of common pathways and mechanisms in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:552–557. [Uma discussão sobre as associações genéticas e as doenças autoimunes e as implicações para a compreensão das vias de autoimunidade.]

Weaver CT, Elson CO, Fouser LA, et al. The TH17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu Rev Pathol*. 2013;8:477. [Excelente revisão das relações de desenvolvimento e linhagem das células TH17 e suas funções em doenças autoimunes e outras doenças inflamatórias.]

Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, et al. Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell*. 2010;140:791. [Uma atualização sobre genes de suscetibilidade para doenças autoimunes, como são identificadas e seu significado.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 6

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neoplasia

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O câncer é a segunda principal causa de morte nos Estados Unidos; somente as doenças cardiovasculares apresentam taxa maior. O sofrimento físico e emocional infligido pelas neoplasias é ainda mais perturbador que a mortalidade associada ao câncer. Os pacientes e o público com frequência perguntam: "Quando haverá a cura para o câncer?" É difícil a resposta a essa pergunta simples porque o câncer não é uma doença, mas muitos distúrbios que compartilham uma profunda desregulação do crescimento celular. Alguns cânceres, como os linfomas de Hodgkin, são altamente curáveis, enquanto outros, como o carcinoma pancreático, são quase sempre fatais. A única esperança para o controle do câncer é aprender mais sobre sua patogenia, e grandes passos foram dados na compreensão da base

******ebook converter DEMO Watermarks*******

molecular do câncer. Este capítulo aborda a biologia básica da neoplasia – a natureza das neoplasias benignas e malignas, bem como a base molecular da transformação neoplásica. Também se discutem a resposta do hospedeiro aos tumores e as características clínicas da neoplasia.

Antes de discutirmos as características das células cancerosas e os mecanismos da carcinogênese, é relevante resumir as características fundamentais e compartilhadas dos cânceres:

- **O câncer é um distúrbio genético causado por mutações do DNA.** A maioria das mutações patogênicas é induzida por exposição a agentes mutagênicos ou ocorre espontaneamente como parte do envelhecimento. Além disso, os cânceres geralmente mostram alterações epigenéticas, como o aumento focal da metilação de DNA e alterações nas modificações da histona, que por sua vez se originam de mutações adquiridas em genes que regulam essas modificações. Essas alterações genéticas e epigenéticas alteram a expressão ou a função de genes essenciais que regulam os processos celulares fundamentais, como crescimento, sobrevivência e senescência.
- **Alterações genéticas no câncer são hereditárias e passadas para as células-filhas na divisão celular. Como resultado, as células que apresentam essas alterações estão sujeitas à seleção darwiniana (sobrevivência da mais apta, indiscutivelmente o conceito científico mais importante já concebido na biologia).** As células que sofrem mutações proporcionam vantagens de crescimento ou sobrevivência, passando para trás suas congêneres "normais" e chegando desse modo a dominar a população. No início do tumor, essas vantagens seletivas são conferidas a uma única célula que origina o tumor, e todos os tumores são *clonais* (isto é, progênie de uma célula). No entanto, mesmo além do ponto de início, a seleção darwiniana continua a moldar a evolução dos cânceres, favorecendo o surgimento de subclones geneticamente distintos com características mais agressivas,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

um conceito importante denominado progressão e discutido com mais detalhes posteriormente neste capítulo.

- **As mutações e alterações epigenéticas conferem às células cancerosas um conjunto de propriedades que são denominadas coletivamente *marcas ou características do câncer*.** Essas propriedades produzem o fenótipo celular que determina a história natural dos cânceres, bem como sua resposta a várias terapias. Os fundamentos moleculares que dão origem a essas características dos cânceres serão discutidos em seções posteriores.

A pesquisa básica elucidou muitas anormalidades celulares e moleculares que originam o câncer e governam seu comportamento pernicioso. Essas ideias, por sua vez, levaram a uma revolução no diagnóstico e tratamento do câncer, e são um dos triunfos emergentes da ciência biomédica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Nomenclatura

Neoplasia literalmente significa “novo crescimento” (e essa massa anormal de tecido é chamada neoplasia). Diz-se que células neoplásicas são transformadas porque continuam a se replicar, aparentemente “abstraídas” das influências reguladoras que controlam o crescimento celular normal. As neoplasias, portanto, desfrutam de certo grau de autonomia e tendem a aumentar de tamanho independentemente de seu ambiente local. Sua autonomia, porém, não é absolutamente completa. Algumas neoplasias requerem suporte endócrino, e tais dependências algumas vezes podem ser exploradas terapeuticamente. Todas as neoplasias dependem do hospedeiro para sua nutrição e suprimento sanguíneo. As neoplasias derivadas de tecidos sensíveis a hormônios muitas vezes também necessitam de suporte endócrino, e essa dependência às vezes pode ser explorada terapeuticamente.

No meio médico, geralmente uma neoplasia é chamada *tumor*, e o estudo dos tumores é chamado *oncologia* (*de oncos*, “tumor”, e *logos*, “estudo de”).[*] Entre os tumores, a divisão das neoplasias em categorias benigna e maligna baseia-se no julgamento do potencial comportamento clínico de um tumor.

- **Um tumor é *benigno* quando suas características micro e macroscópicas são consideradas relativamente inocentes, indicando que este permanecerá localizado, sendo tratável com a remoção cirúrgica**. O paciente afetado geralmente sobrevive. Vale ressaltar, porém, que os tumores benignos podem produzir mais do que massas localizadas e, algumas vezes, são responsáveis por significativa morbidade e letalidade.
- **O termo *maligno*, aplicado a uma neoplasia, indica que a lesão pode invadir e destruir estruturas adjacentes, disseminar-se para locais distantes (metástases) e levar à morte**. Os tumores malignos são coletivamente denominados

******ebook converter DEMO Watermarks*******

> *cânceres*, termo derivado da palavra "caranguejo", em latim – ou seja, eles se aderem a região na qual estejam "de maneira obstinada", semelhante ao comportamento do caranguejo. Nem todos os tumores malignos apresentam evolução letal. Os mais agressivos também são alguns dos mais curáveis, mas a designação *maligno* constitui um "alerta vermelho".

Todos os tumores, benignos e malignos, apresentam dois componentes básicos: (1) o *parênquima*, constituído por células neoplásicas ou transformadas e (2) o *estroma* não neoplásico e derivado do hospedeiro, constituído por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e células inflamatórias derivadas do hospedeiro. O parênquima da neoplasia determina principalmente o seu comportamento biológico e, a partir desse componente, deriva o seu nome. O estroma é crucial para o crescimento da neoplasia, pois contém o suprimento sanguíneo e proporciona suporte ao crescimento das células parenquimatosas. Embora o comportamento biológico dos tumores reflita principalmente o comportamento das células do parênquima, há uma percepção crescente de que as células estromais e as neoplásicas mantêm uma "conversa" em mão dupla que influencia o crescimento do tumor.

Tumores Benignos

Em geral, os tumores benignos são designados pelo acréscimo do sufixo *-oma* ao tipo celular do qual eles se originam.* Um tumor benigno que surge no tecido conjuntivo fibroso é um *fibroma*; um tumor benigno cartilaginoso é um *condroma*. A nomenclatura aplicada aos tumores benignos epiteliais é mais complexa. O termo *adenoma* é aplicado não somente às neoplasias epiteliais benignas que produzem estruturas semelhantes a glândulas, mas também às neoplasias epiteliais benignas que são derivadas de glândulas, mas que perderam seu padrão de crescimento glandular. Então, uma neoplasia epitelial benigna que se origina a partir das células tubulares renais e cresce em padrões do tipo glandular é denominada adenoma, assim como

******ebook converter DEMO Watermarks*******

também é uma massa de células epiteliais benignas que não produz padrões glandulares, mas tem sua origem no córtex da suprarrenal. Os *papilomas* são neoplasias epiteliais benignas, que crescem em qualquer superfície, produzem protrusões micro ou macroscópicas "digitiformes". Um *pólipo* é uma massa que se projeta acima de uma superfície mucosa, como no intestino, para formar uma estrutura macroscopicamente visível (Fig. 6.1). Embora seja um termo usado com frequência para tumores benignos, alguns tumores malignos também podem crescer como pólipos, enquanto outros pólipos (como os pólipos nasais) não são neoplásicos, mas de origem inflamatória. *Cistadenomas* são massas císticas, ocas, que surgem tipicamente no ovário.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 6.1 Pólipo colônico. Este tumor glandular (adenoma) é encontrado no lúmen colônico. O pólipo está fixado à mucosa por um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pedículo distinto.

Tumores Malignos

A nomenclatura dos tumores malignos segue essencialmente a dos tumores benignos, com certos acréscimos e exceções.

- Neoplasias malignas que se originam de tecidos mesenquimais “sólidos” ou seus derivados são chamadas *sarcomas*, enquanto aquelas originados a partir das células mesenquimais sanguíneas são chamadas *leucemias ou linfomas*. Os sarcomas são designados pelo tipo celular que os compõem, que presumivelmente é sua célula de origem. Assim, uma neoplasia maligna composta por células semelhantes aos adipócitos é um *lipossarcoma*, e uma neoplasia maligna composta por células semelhantes a condrócitos é um *condrossarcoma*.
- Embora os epitélios do corpo derivem das três camadas germinativas, as neoplasias malignas das células epiteliais são chamadas *carcinomas*, independentemente do tecido de origem. Assim, uma neoplasia maligna que surge no epitélio tubular renal (mesoderma), na pele (ectoderma) e no epitélio do revestimento intestinal (endoderma) é considerada carcinoma. Além disso, o mesoderma pode dar origem a carcinomas (epiteliais), sarcomas (mesenquimais) e tumores hematolinfoides (leucemias e linfomas).
- Os carcinomas são subdivididos. Os carcinomas que crescem em padrão glandular são chamados *adenocarcinomas*, enquanto aqueles que produzem células escamosas são chamados *carcinomas de células escamosas*. Algumas vezes, o tecido ou órgão de origem pode ser identificado, como na denominação *adenocarcinoma de células renais*, mas não é incomum que os tumores exibam pouca ou nenhuma diferenciação. Esses tumores são chamados *carcinoma pouco diferenciado* ou *carcinoma indiferenciado*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As células parenquimatosas das neoplasias, sejam benignas ou malignas, geralmente se assemelham umas com as outras, de forma compatível com a sua origem a partir de uma célula progenitora transformada. No entanto, em alguns casos incomuns, as células tumorais sofrem diferenciação divergente, criando os chamados “tumores mistos”. Tais tumores ainda apresentam origem monoclonal, mas a célula progenitora neles possui a capacidade de diferenciar em mais de uma linhagem. O melhor exemplo é o tumor misto de glândula salivar. Esses tumores exibem componentes epiteliais óbvios dispersos pelo estroma fibromixoide, algumas vezes abrigando ilhas de cartilagem ou osso (Fig. 6.2). Acredita-se que todos esses elementos diversos sejam derivados de uma única célula progenitora epitelial transformada, e a designação preferida para essas neoplasias é *adenoma pleomórfico*. O fibroadenoma da mama feminina é outro tumor misto comum. Esse tumor benigno contém uma mistura de elementos ductais proliferativos (adenoma) embebidos em um tecido fibroso frouxo (fibroma). Diferentemente do adenoma pleomórfico, somente o componente fibroso é neoplásico, mas o termo *fibroadenoma* permanece em uso comum.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

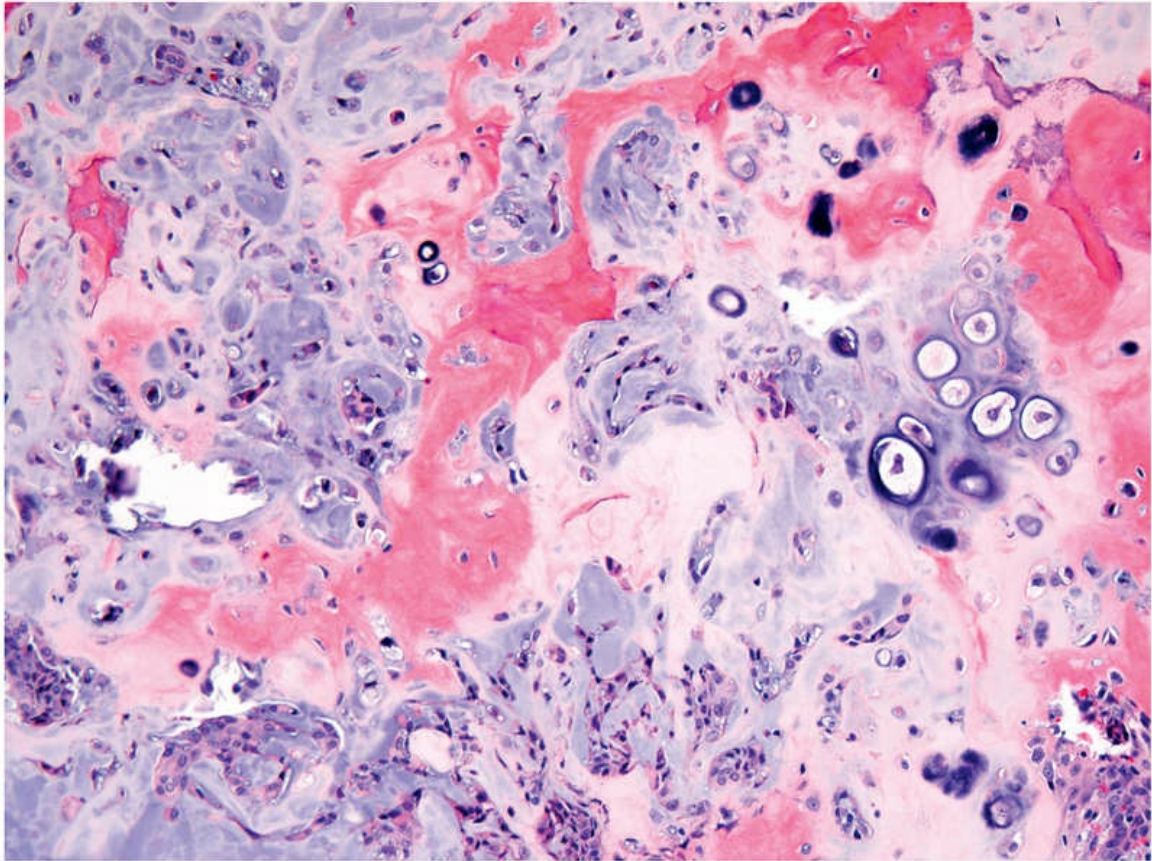



FIGURA 6.2 Tumor misto da glândula parótida. Pequenos ninhos de células epiteliais e estroma mixoide formando osso e cartilagem (uma característica incomum) estão presentes neste campo. (Cortesia do Dr. Vicky Jo, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Teratoma é um tipo especial de tumor misto que apresenta células maduras ou imaturas reconhecíveis ou tecidos derivados de mais de uma camada de células germinativas e, algumas vezes, das três. Os teratomas originam-se a partir de células germinativas totipotentes, como aquelas que normalmente estão presentes nos ovários e testículos e que algumas vezes estão anormalmente presentes nos restos embrionários sequestrados na linha média. As células germinativas apresentam capacidade de se diferenciar em quaisquer tipos celulares no corpo adulto; portanto, não é surpreendente que possam dar origem a neoplasias que parecem, de maneira confusa, trabéculas ósseas, epitélio, músculo, gordura, nervo e outros tecidos, todos juntos.

Os nomes específicos das formas mais comuns de neoplasias estão

******ebook converter DEMO Watermarks*******

listados na Tabela 6.1. No entanto, pode-se observar algumas inconsistências flagrantes. Por exemplo, são usados os termos *linfoma, mesotelioma, melanoma* e *seminoma* para neoplasias malignas. Infelizmente, para os estudantes, essas exceções estão firmemente arraigadas na terminologia médica.

Tabela 6.1

Nomenclatura dos Tumores

Tecido de origem	Benigno	Maligno
Composição da Célula Parenquimatosa		
Tecido conjuntivo e derivados	Fibroma	Fibrossarcoma
	Lipoma	Lipossarcoma
	Condroma	Condrossarcoma
	Osteoma	Sarcoma osteogênico
Endotélio e tipos celulares relacionados		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Angiossarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiossarcoma
Mesotélio		Mesotelioma
Revestimento cerebral	Meningioma	Meningioma invasivo
Células sanguíneas e células relacionadas		
Células hematopoéticas		Leucemias
Tecido linfoide		Linfomas
Músculo		
Liso	Leiomioma	Leiomiossarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiossarcoma
Pele		
Escamoso estratificado	Papiloma de células escamosas	Carcinoma epidermoide ou de células escamosas
Células basais da pele ou anexos		Carcinoma basocelular
Tumores de melanócitos	Nevo	Melanoma
Revestimento epitelial das glândulas ou ductos	Adenoma	Adenocarcinoma
	Papiloma	Carcinomas papilares
	Cistadenoma	Cistadenocarcinoma
Pulmão	Adenoma brônquico	Carcinoma broncogênico
Rim	Adenoma tubular renal	Carcinoma de células renais
Fígado	Adenoma de células hepáticas	Carcinoma hepatocelular
Bexiga	Papiloma urotelial	Carcinoma urotelial
Placenta	Mola hidatiforme	Coriocarcinoma
Testículo	Seminoma	

******ebook converter DEMO Watermarks*******

	Carcinoma embrionário	
Mais de um Tipo Celular Neoplásico – Tumores Mistos, Normalmente Derivados de uma Camada de Célula Germinativa		
Glândulas salivares	Adenoma pleomórfico (tumor misto de glândula salivar)	Tumor misto maligno de glândula salivar
Células primordiais		Tumor de Wilms
Mais de um Tipo de Célula Neoplásica Derivado de Mais de uma Camada Germinativa – Teratogênico		
Células totipotentes nas gônadas ou em restos embrionários	Teratoma maduro, cisto dermoide	Teratoma imaturo, teratocarcinoma

Há também outros casos de terminologias confusas:

- *Hamartoma* é uma massa de tecido desorganizado nativo de um local específico, como pulmão ou fígado. Embora tradicionalmente sejam considerados malformações de desenvolvimento, muitos hamartomas apresentam aberrações cromossômicas clonais que são adquiridas através de mutações somáticas e, por isso, atualmente são considerados neoplásicos.
- *Coristoma* é uma anomalia congênita que consiste em ninhos heterotópicos de células. Por exemplo, um pequeno nódulo de tecido pancreático bem desenvolvido e normalmente organizado pode ser encontrado na submucosa do estômago, duodeno ou intestino delgado. A designação *-oma*, conotando neoplasia, confere a estas lesões uma gravidade desnecessária, uma vez que apresentam pouca significância.

Embora a terminologia das neoplasias lamentavelmente não seja simples, uma boa compreensão da nomenclatura é importante por ser a linguagem pela qual a natureza e a significância dos tumores são categorizadas e compreendidas entre as diferentes disciplinas e pelos médicos envolvidos no cuidado do câncer.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características das neoplasias benignas e malignas

Existem três características fundamentais pelas quais a maioria dos tumores benignos e malignos pode ser distinguida: diferenciação e anaplasia, invasão local e metástase. Em geral, o crescimento rápido também significa malignidade, mas muitos tumores malignos crescem lentamente e, como resultado, a taxa de crescimento não é um discriminador confiável entre atores bons e maus. Nada é mais importante para um paciente com tumor do que ouvir: "É benigno." Embora algumas neoplasias desafiem a caracterização fácil, na maioria dos casos, a determinação de benigno *versus* maligno é feita com uma precisão notável usando critérios clínicos e anatômicos estabelecidos há muito tempo.

Diferenciação e Anaplasia

A diferenciação refere-se à extensão na qual as neoplasias se assemelham às células parenquimatosas de origem, tanto morfologicamente como funcionalmente; a perda da diferenciação é denominada *anaplasia*. Em geral, as neoplasias benignas são compostas por células bem diferenciadas que se assemelham estreitamente com suas contrapartes normais. Um lipoma é constituído por adipócitos maduros carregados com vacúolos lipídicos, e um condroma é constituído por condrócitos maduros que sintetizam sua matriz cartilaginosa – evidência de diferenciação funcional e morfológica. Em tumores benignos bem diferenciados, normalmente as mitoses são raras e sua configuração é normal.

Em contrapartida, as neoplasias malignas caracterizam-se por ampla gama de diferenciações das células parenquimatosas, muitas exibem alterações morfológicas que traem sua natureza maligna.. No câncer bem diferenciado, essas características podem ser bastante sutis (Fig. 6.3). Por exemplo, adenocarcinomas bem diferenciados da tireoide podem conter folículos com aparência normal e o seu

******ebook converter DEMO Watermarks*******

potencial de malignidade é revelado por meio da invasão aos tecidos adjacentes e ocorrência de metástases. O estroma que contém o suprimento sanguíneo é crucial para o crescimento dos tumores, mas não ajuda na separação entre tumores benignos e malignos. A quantidade de tecido conjuntivo estromal determina, porém, a consistência da neoplasia. Certos cânceres induzem um estroma fibroso abundante (desmoplasia), conferindo uma consistência firme, os chamados tumores cirróticos.

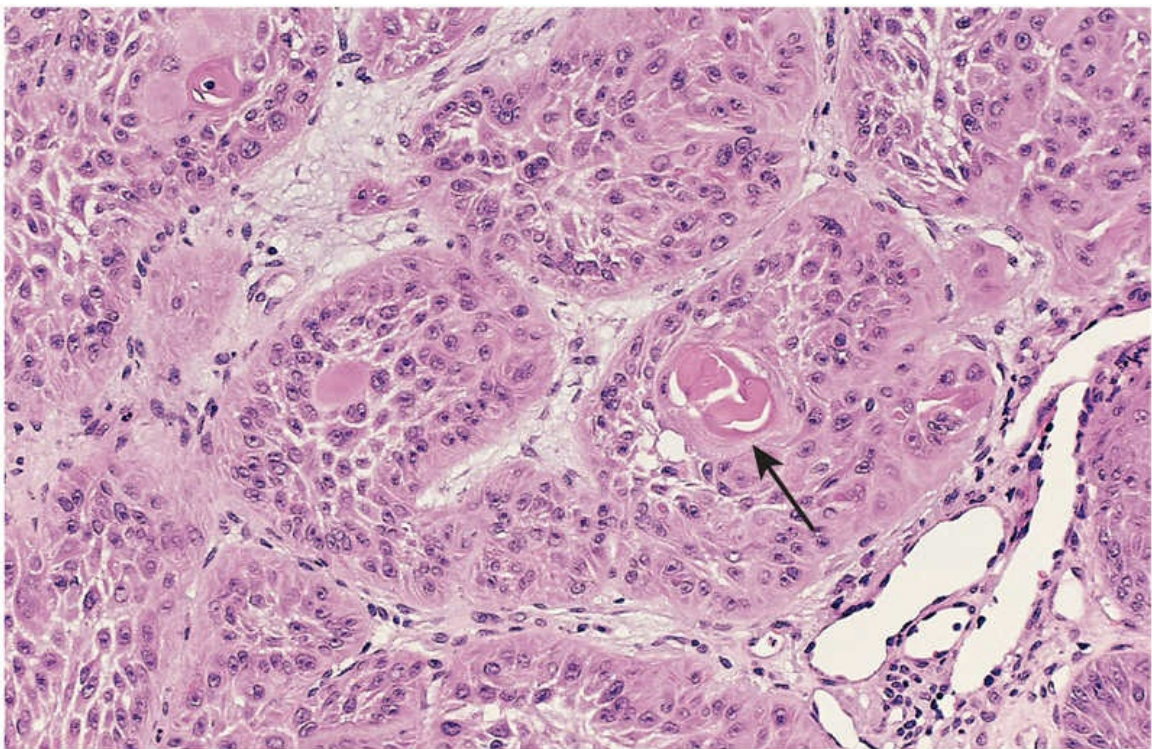



FIGURA 6.3 Carcinoma de células escamosas bem diferenciado da pele. As células tumorais são bem semelhantes às células epiteliais escamosas, com pontes intercelulares e ninhos de queratina (*seta*). (Cortesia do Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Neoplasias malignas, que são compostas por células indiferenciadas, são denominadas *anaplásicos*, uma característica que é um marcador confiável de malignidade. O termo *anaplasia* significa literalmente "formação retrógrada ou formação inversa" – sugerindo desdiferenciação ou perda de diferenciação estrutural e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

funcional das células normais. Sabe-se atualmente, contudo, que pelo menos alguns cânceres originam-se de células-tronco nos tecidos; nesses tumores, a falta de diferenciação, em vez da desdiferenciação das células especializadas, é responsável por sua aparência indiferenciada. Estudos recentes também indicam que, em alguns casos, a desdiferenciação de células aparentemente maduras ocorre durante a carcinogênese. As células anaplásicas exibem as seguintes características morfológicas:

- *Pleomorfismo* (isto é, variação de tamanho e forma) (Fig. 6.4).
- *Anormalidades nucleares*, consistindo em extremamente hipercromáticos (coloração escura), com variação no tamanho e forma nuclear, ou nucléolo único ou múltiplos e proeminentes. O aumento do tamanho do núcleo pode resultar em aumento da proporção núcleo-citoplasma que pode se aproximar de 1:1, em vez do normal (1:4 ou 1:6). Os núcleos podem atingir tamanhos surpreendentes, às vezes aproximando-se do diâmetro dos linfócitos normais.
- *Células tumorais gigantes* podem ser formadas. Elas são consideravelmente maiores que suas vizinhas, podem apresentar um núcleo enorme ou vários núcleos.
- *Mitoses atípicas*, que podem ser numerosas. Múltiplos fusos anárquicos podem produzir figuras mitóticas tripolares ou tetrapolares (Fig. 6.5).
- *Perda de polaridade*, de forma que as células anaplásicas perdem a capacidade de reconhecer os padrões de orientação umas com as outras. Essas células crescem em lâminas, com perda total de estruturas comuns, como glândulas ou arquitetura escamosa estratificada.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

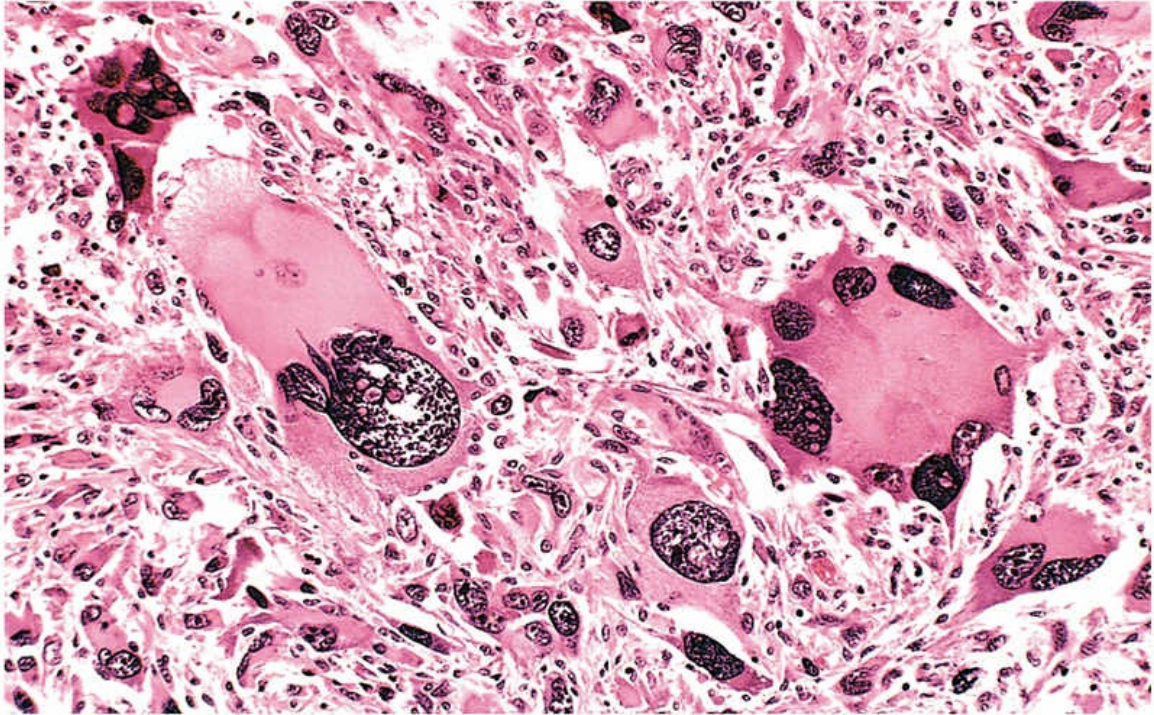



FIGURA 6.4 Tumor maligno pleomórfico do músculo esquelético (rabdomiossarcoma). Observe o acentuado pleomorfismo celular e nuclear, núcleos hipercromáticos e células gigantes tumorais. (Cortesia do Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

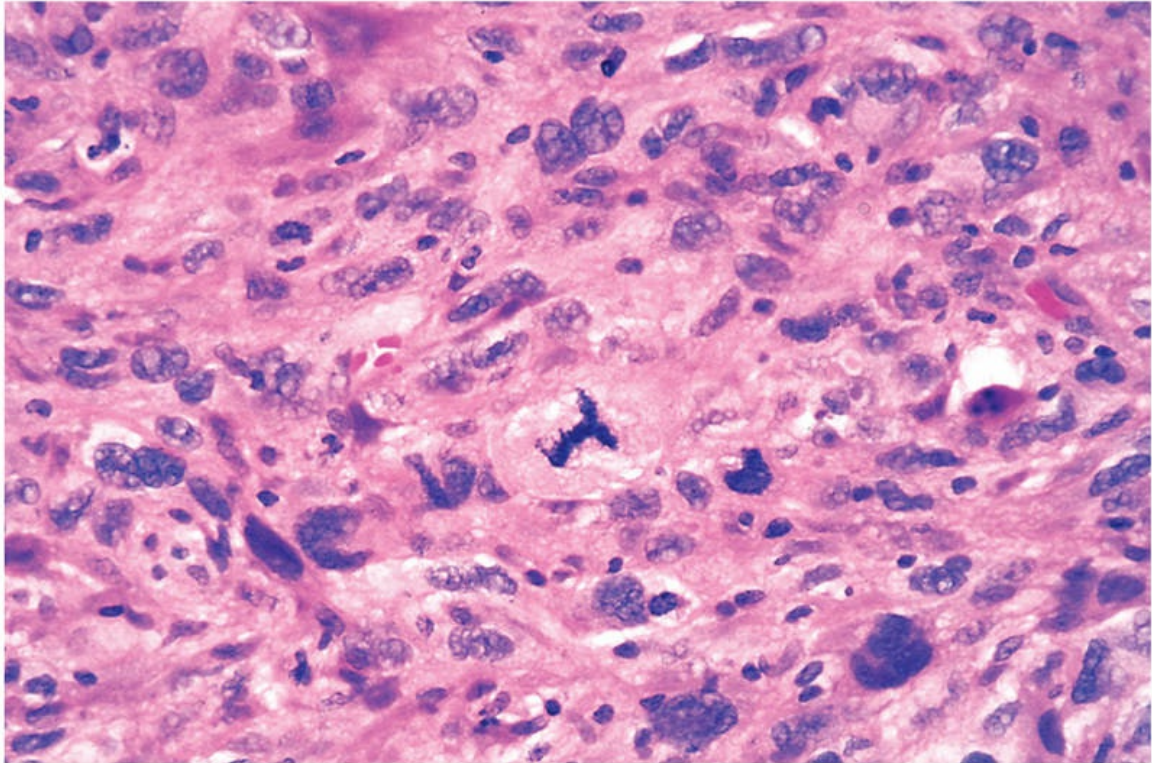



FIGURA 6.5 Visão em maior aumento do detalhe de células de um tumor anaplásico mostrando a variação no tamanho e na forma da célula e do núcleo. A célula proeminente no centro do campo apresenta um fuso tripolar anormal.

Quanto mais diferenciada é a célula tumoral, mais ela retém de forma completa as capacidades funcionais de suas contrapartes normais, **enquanto células tumorais anaplásicas são menos propensas a manter as atividades funcionais especializadas**. Por exemplo, neoplasias benignas e até cânceres bem diferenciados de glândulas endócrinas geralmente elaboram os hormônios característicos de sua origem. Da mesma forma, os carcinomas de células escamosas bem diferenciados produzem queratina (Fig. 6.3), assim como os carcinomas hepatocelulares bem diferenciados secretam bile. Em outros casos, emergem funções imprevistas. Alguns cânceres podem expressar proteínas fetais não produzidas por células comparáveis no adulto. Os cânceres de origem não endócrina podem produzir os chamados “hormônios ectópicos”. Por exemplo, certos carcinomas pulmonares podem produzir hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio semelhante ao paratormônio,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

insulina, glucagon e outros. Esses fenômenos serão discutidos posteriormente.

É relevante também, na discussão sobre diferenciação e anaplasia, a *displasia*, que se refere à proliferação desordenada, mas não neoplásica. **O epitélio displásico é reconhecido pela perda na uniformidade das células individuais e na sua orientação arquitetônica.** As células displásicas exibem pleomorfismo considerável e muitas vezes apresentam núcleos hipercromáticos anormalmente grandes. As figuras mitóticas são mais abundantes do que o habitual e frequentemente aparecem em locais anormais no epitélio. No epitélio escamoso estratificado displásico, as mitoses não estão confinadas às camadas basais, onde elas normalmente ocorrem, mas podem ser observadas ao longo do epitélio. Além disso, há uma considerável anarquia arquitetônica. Por exemplo, a maturação progressiva usual de células altas na camada basal para células escamosas achatadas na superfície pode ser perdida e substituída por uma mistura desordenada de células de aparência basal e núcleo hipercromático. Quando as alterações displásicas são graves e envolvem toda a espessura do epitélio, a lesão é denominada *carcinoma in situ*, um estágio pré-invasivo do câncer (Fig. 6.6).

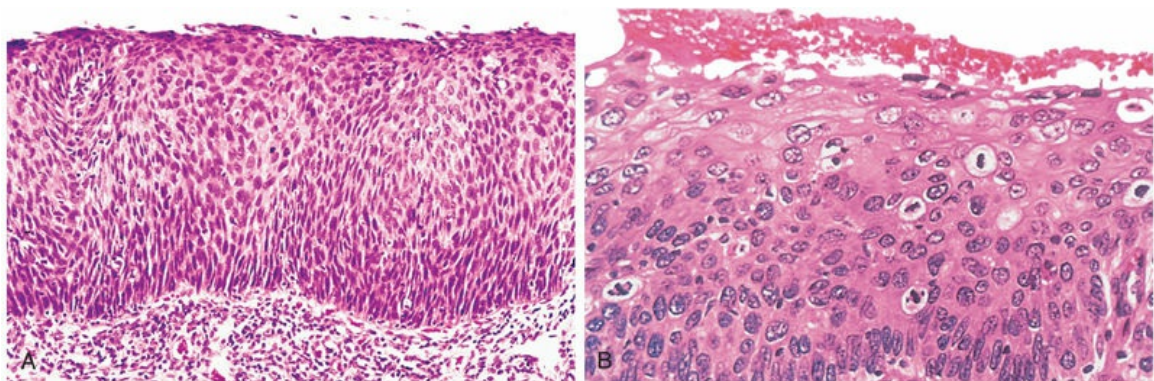



FIGURA 6.6 Carcinoma *in situ*. (A) Visão em pequeno aumento mostrando a espessura total do epitélio que está substituído por células displásicas atípicas. Não há diferenciação ordenada das células escamosas. A membrana basal está intacta e não há tumor no estroma subepitelial. (B) Visão em maior aumento de outra região mostrando falha na diferenciação normal, acentuado pleomorfismo nuclear e celular, e numerosas figuras mitóticas que se estendem em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

direção à superfície. A membrana basal intacta (*parte inferior*) não é vista neste corte.

É importante observar que a displasia não é sinônimo de câncer. Displasias discretas a moderadas, que não envolvem toda a espessura do epitélio, às vezes regridem completamente, particularmente se as causas desencadeadoras forem removidas. No entanto, a displasia é frequentemente observada adjacente a neoplasias francamente malignas (p. ex., em tabagistas com câncer de pulmão) e, em geral, a presença de displasia denota um tecido com risco aumentado de desenvolver um câncer invasivo.

Invasão Local

O crescimento dos cânceres é acompanhado por infiltração progressiva, invasão e destruição dos tecidos circundantes, enquanto a maioria dos tumores benignos cresce como massas expansivas coesas que permanecem localizadas nos seus locais de origem. Como os tumores benignos crescem e se expandem lentamente, geralmente desenvolvem uma borda de tecido fibroso comprimido (Figs. 6.7 e 6.8). Esta cápsula consiste em grande parte de matriz extracelular que é depositada por células estromais, como os fibroblastos, que são ativadas por danos hipóxicos resultantes da compressão tumoral em expansão. A encapsulação cria um plano de tecido que torna o tumor bem-definido, facilmente palpável, móvel (não fixo) e excisável por enucleação cirúrgica. No entanto, é importante reconhecer que nem todas as neoplasias benignas são encapsuladas. Por exemplo, o leiomioma do útero é nitidamente demarcado da musculatura lisa circundante por meio de uma zona de miométrio normal comprimido e atenuado, mas não há uma cápsula bem desenvolvida. Alguns tumores benignos não são encapsulados nem nitidamente definidos; essa falta de demarcação é particularmente provável em neoplasias vasculares benignas, como hemangiomas. Essas exceções são apontadas apenas para enfatizar que, embora o encapsulamento seja a regra em tumores benignos, a falta de uma cápsula não significa que um tumor seja maligno.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Infelizmente, devido à sua natureza pouco civilizada, as células tumorais às vezes não seguem as regras estabelecidas pelos humanos. Veremos muitas variantes neste capítulo.

FIGURA 6.7 Fibroadenoma da mama. O pequeno tumor encapsulado de cor acastanhada está precisamente demarcado pelo tecido mamário mais branco.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

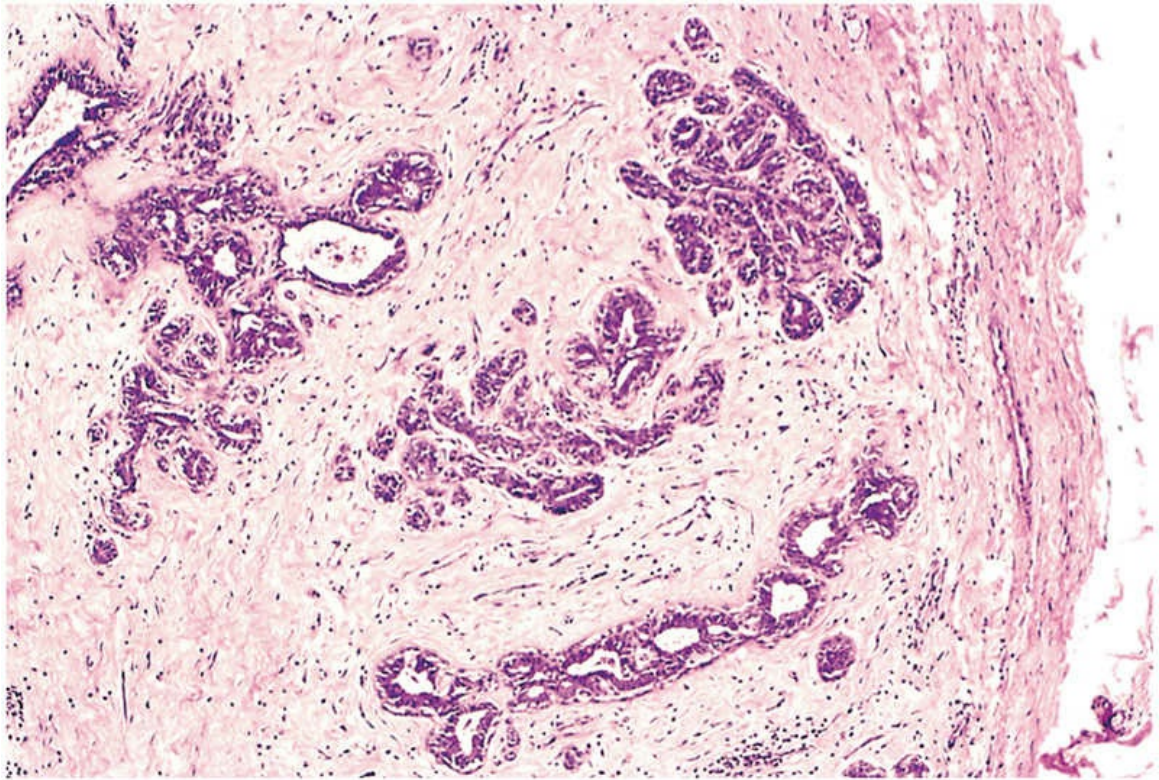



FIGURA 6.8 Visão microscópica do fibroadenoma da mama observado na Figura 6.7. A cápsula fibrosa (*à direita*) delimita o tumor do tecido circundante. (Cortesia do Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Juntamente com o desenvolvimento das metástases, a invasividade é a característica que distingue mais facilmente os cânceres dos tumores benignos (Figs. 6.9 e 6.10). Os cânceres não possuem cápsulas bem-definidas. Existem casos em que um tumor maligno, que cresce lentamente, parece estar delimitado pelo estroma do tecido local circundante do hospedeiro, mas o exame microscópico revela minúsculas "projeções de células" (*crablike feet*, como "patas de caranguejo") que penetram na margem e infiltram as estruturas adjacentes. Este modo infiltrativo de crescimento torna necessária a remoção de uma ampla margem de tecido normal circundante quando há tentativa de remoção cirúrgica de um tumor maligno. Os patologistas cirúrgicos examinam cuidadosamente as margens dos tumores ressecados para garantir que elas estejam desprovidas de células malignas (*margens limpas* ou margens livres).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

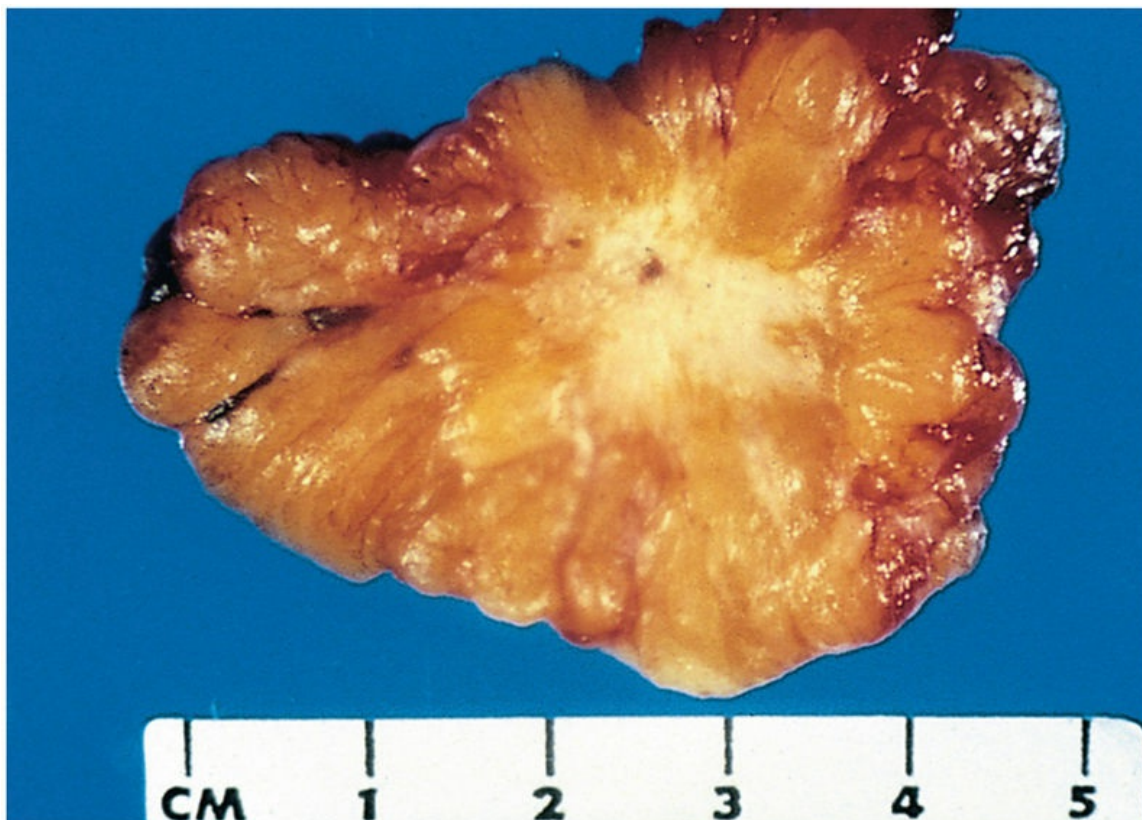



FIGURA 6.9 Superfície de corte de um carcinoma ductal invasivo da mama. A lesão está retraída, infiltrando a substância da mama circundante, e à palpação era “dura como pedra”.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

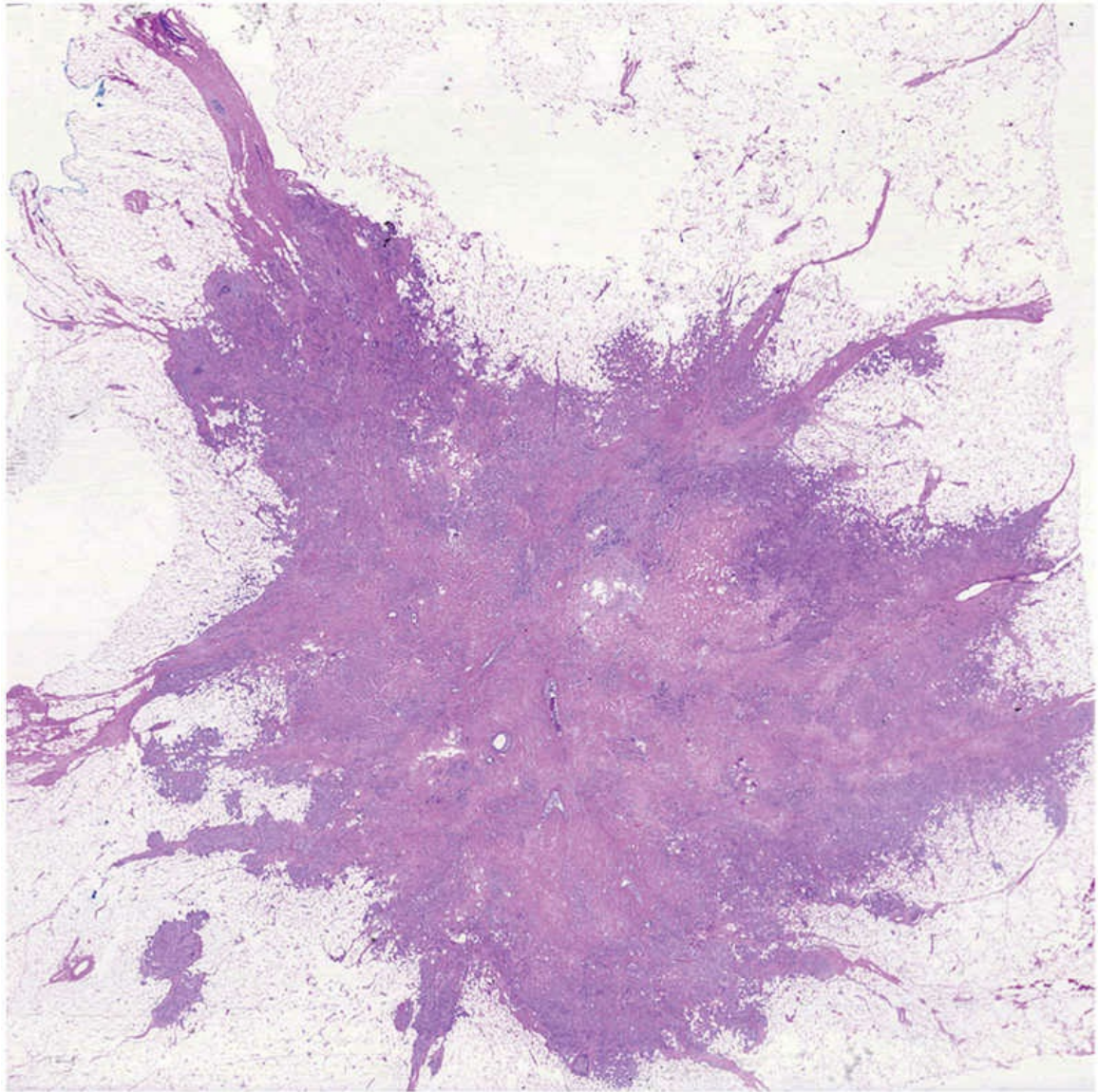



FIGURA 6.10 Visão microscópica do carcinoma mamário observada na Figura 6.9 em que pode ser identificada a invasão do estroma e da gordura da mama por ninhos e cordões de células tumorais (comparar com a Fig. 6.8). Observe a ausência de uma cápsula bem-definida. (Cortesia do Dr. Susan Lester, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Metástase

A metástase é definida pela disseminação de um tumor para locais que são anatomicamente distantes do tumor primário e marca, de forma inequívoca, um tumor como maligno, pois, por definição,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

neoplasias benignas não metastatizam. A invasividade dos cânceres permite que eles penetrem nos vasos sanguíneos, linfáticos e cavidades do corpo, que fornecem oportunidades de propagação (Fig. 6.11). No geral, aproximadamente 30% dos pacientes com tumores sólidos recém-diagnosticados (excluindo câncer de pele não melanoma) apresentam metástases clinicamente evidentes. Outros 20% apresentam metástases ocultas no momento do diagnóstico.

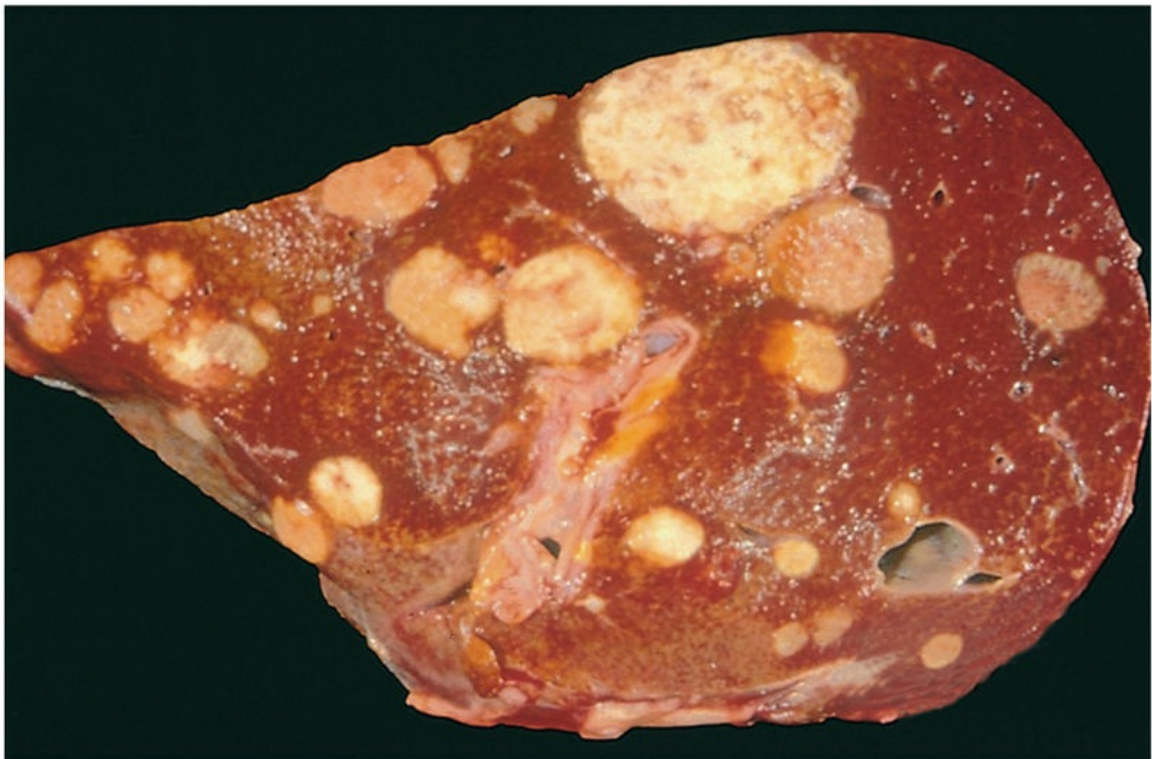



FIGURA 6.11 Fígado "cravejado" com câncer metastático.

Em geral, quanto mais anaplásica e maior for a neoplasia primária, mais provável é a disseminação metastática, mas, como na maioria das regras, há exceções. Sabe-se que alguns cânceres extremamente pequenos metastatizam; por outro lado, algumas lesões grandes e de aparência ameaçadora podem não metastatizar. Todos os tumores malignos podem formar metástases, mas alguns o fazem muito raramente. Por exemplo, os carcinomas basocelulares da pele e a maioria dos tumores primários do sistema nervoso central são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

altamente invasivos localmente, mas raramente apresentam metástases. É evidente então que a capacidade de invasão local e metástases são características distintas.

Uma circunstância especial envolve os chamados "cânceres do sangue", as leucemias e os linfomas. Esses tumores são derivados de células formadoras de sangue que normalmente têm a capacidade de entrar na corrente sanguínea e alcançar locais distantes; como resultado, com raras exceções, as leucemias e os linfomas são considerados doenças disseminadas no momento do diagnóstico e são sempre considerados malignos.

As neoplasias malignas disseminam-se por uma das três vias: (1) semeadura dentro das cavidades do corpo; (2) disseminação linfática ou (3) disseminação hematogênica. A *disseminação por semeadura* ocorre quando as neoplasias invadem uma cavidade corporal natural. Este modo de disseminação é particularmente característico dos cânceres do ovário, que muitas vezes cobrem amplamente as superfícies peritoneais. Os implantes, literalmente, podem cobrir todas as superfícies peritoneais e ainda assim não invadir os tecidos subjacentes. Aqui está um exemplo em que a capacidade de reimplantar e crescer em locais distantes do tumor primário parece estar separada da capacidade de invadir. Neoplasias do sistema nervoso central, como o meduloblastoma ou o ependimoma, podem penetrar nos ventrículos cerebrais e ser transportadas pelo líquido cerebrospinal para reimplantar nas superfícies meníngeas, tanto no cérebro como na medula espinal.

A disseminação linfática é mais típica dos carcinomas, enquanto a disseminação hematogênica é favorecida pelos sarcomas. No entanto, existem numerosas interconexões entre os sistemas linfático e vascular, de modo que todas as formas de câncer podem se disseminar através de um ou ambos os sistemas. O padrão de envolvimento dos linfonodos depende principalmente do local da neoplasia primária e das vias naturais de drenagem linfática local. Os carcinomas do pulmão que se originam nas passagens respiratórias formam metástase, primeiramente para os linfonodos brônquicos regionais e depois para os linfonodos traqueobrônquicos e hillares. O

******ebook converter DEMO Watermarks*******

carcinoma de mama geralmente surge no quadrante superior externo e primeiro se dissemina para os linfonodos axilares. No entanto, as lesões mediais da mama podem drenar pela parede torácica para os linfonodos ao longo da artéria mamária interna. Posteriormente, em ambos os casos, os linfonodos supraclaviculares e infraclaviculares podem ser semeados. Em alguns casos, as células cancerosas parecem trafegar pelos canais linfáticos dentro dos linfonodos imediatamente próximos e serem aprisionadas nos linfonodos subsequentes, produzindo as chamadas "metástases saltatórias". As células podem percorrer todos os linfonodos e chegar ao compartimento vascular via ducto torácico.

Um "linfonodo sentinela" é o primeiro linfonodo regional que recebe o fluxo linfático de um tumor primário. O mapeamento pode ser feito através da injeção de corantes azuis ou sondas radiomarcadas perto do tumor primário. A biópsia do linfonodo sentinela permite a determinação da extensão da disseminação do tumor e pode ser utilizada para planejar o tratamento.

Deve-se notar que, embora o aumento dos linfonodos próximos de uma neoplasia primária deva despertar a preocupação com a disseminação metastática, nem sempre implica envolvimento neoplásico. Os produtos necróticos da neoplasia e antígenos tumorais geralmente provocam respostas imunológicas reativas nos linfonodos, como hiperplasia dos folículos (linfadenite) e proliferação de macrófagos nos seios subcapsulares (histiocitose do seio). Portanto, um exame histopatológico sempre deve ser realizado em um linfonodo aumentado de tamanho.

A disseminação hematogênica é a via favorecida para os sarcomas, mas os carcinomas também a utilizam. Como seria de esperar, as artérias são penetradas menos facilmente do que as veias. Com a invasão venosa, as células sanguíneas seguem o fluxo venoso de drenagem do local da neoplasia, e as células tumorais frequentemente param no primeiro leito capilar que encontram. Como a drenagem de toda a área portal flui para o fígado e todo o fluxo de sangue da veia cava flui para os pulmões, o fígado e os pulmões são os locais secundários envolvidos com mais frequência na disseminação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hematogênica. Os cânceres que surgem próximos da coluna vertebral quase sempre embolizam através do plexo paravertebral; essa via provavelmente está envolvida nas frequentes metástases vertebrais dos carcinomas da tireoide e da próstata.

Certos carcinomas apresentam a propensão de crescer dentro das veias. O carcinoma de células renais muitas vezes invade a veia renal para crescer de maneira “semelhante a uma cobra” até a veia cava inferior, alcançando algumas vezes o lado direito do coração. Os carcinomas hepatocelulares geralmente penetram as raízes portal e hepática para crescer no seu interior e dentro dos principais canais venosos. Notavelmente, tal crescimento intravenoso pode não ser acompanhado por disseminação tumoral ampla.

Muitas observações sugerem que a localização anatômica de uma neoplasia e sua drenagem venosa não podem explicar, por completo, a distribuição sistêmica das metástases. Por exemplo, os carcinomas prostáticos preferencialmente disseminam-se para os ossos, o carcinoma broncogênico tende a envolver as glândulas suprarrenais e o cérebro, e o neuroblastoma dissemina-se para o fígado e os ossos. Por outro lado, os músculos esqueléticos, embora ricos em capilares, raramente são locais de metástases tumorais. A base molecular de tal migração tecido-específica das células tumorais é discutida mais adiante.

Assim, numerosas características dos tumores (Fig. 6.12) geralmente permitem a diferenciação de neoplasias benignas e malignas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

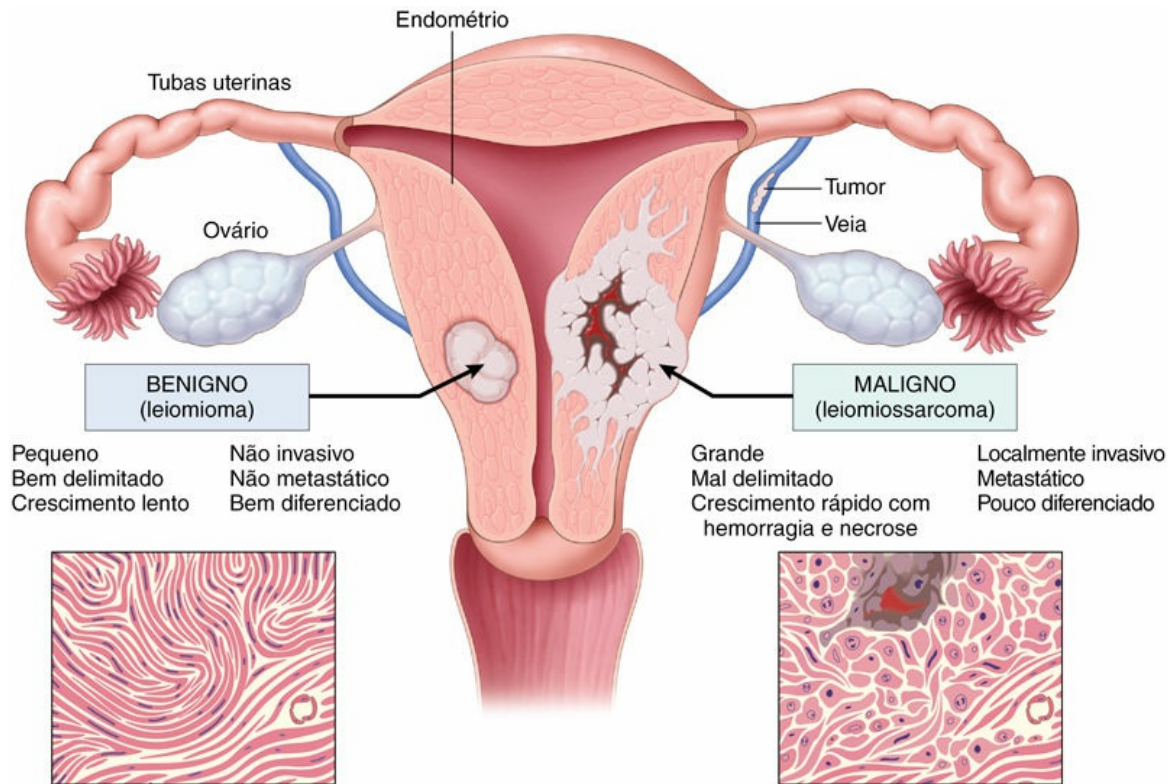



FIGURA 6.12 Comparação entre um tumor benigno do miométrio (leiomioma) e um tumor maligno de origem similar (leiomiossarcoma).

Resumo

Características das neoplasias benignas e malignas

- Os tumores benignos e malignos podem ser diferenciados, entre si, com base no grau de diferenciação, taxa de crescimento, capacidade de invasão local e disseminação a distância.
- Os tumores benignos assemelham-se ao tecido de origem e são bem diferenciados; os tumores malignos são pouco diferenciados ou completamente indiferenciados (anaplásicos).
- Os tumores benignos tendem a apresentar crescimento lento, enquanto os tumores malignos geralmente crescem mais rápido.
- Os tumores benignos são bem circunscritos e possuem uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cápsula; os tumores malignos são mal circunscritos e invadem os tecidos normais circundantes.

- Os tumores benignos permanecem localizados no sítio de origem, enquanto os tumores malignos são localmente invasivos e metastatizam para locais distantes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Epidemiologia

O estudo da ocorrência de câncer nas populações contribuiu substancialmente para o conhecimento sobre suas origens. Atualmente, o conceito bem estabelecido de que o tabagismo é um agente etiológico importante associado ao câncer de pulmão surgiu principalmente devido a estudos epidemiológicos. Uma comparação das taxas de incidência de câncer de cólon com os padrões alimentares no mundo ocidental e na África levou ao reconhecimento de que a gordura da dieta e o conteúdo de fibras podem figurar de maneira importante na causalidade desse câncer. As principais descobertas das causas do câncer podem ser obtidas por meio de estudos epidemiológicos que relacionam ambiente específico, influências raciais (possivelmente hereditárias) e culturais à ocorrência de neoplasias específicas. Certas doenças associadas ao risco aumentado de desenvolver câncer também fornecem indícios sobre a patogenia do câncer. A discussão a seguir primeiramente resume a incidência geral do câncer para fornecer uma percepção da magnitude do problema do câncer e então revisa alguns fatores relativos ao paciente e ao ambiente que influenciam a predisposição ao câncer.

Incidência do Câncer

Em 2012, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que havia cerca de 14,1 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo, causando 8,2 milhões de mortes (aproximadamente 22.500 mortes por dia). Além disso, em função do aumento populacional, até o ano 2035, a OMS projeta que o número de casos de câncer e mortes em todo o mundo aumentará para 24 milhões e 14,6 milhões, respectivamente (com base nas taxas de mortalidade atuais). Uma perspectiva adicional sobre a probabilidade de desenvolver uma forma específica de câncer pode ser obtida a partir dos dados nacionais de incidência e mortalidade. Nos Estados Unidos, estima-se que o ano de 2016 seja marcado por aproximadamente 1,69 milhão de novos casos de câncer

******ebook converter DEMO Watermarks*******

e 595 mil mortes por câncer. Os dados de incidência para as formas mais comuns de câncer, com os principais órgãos afetados, são apresentados na Figura 6.13.

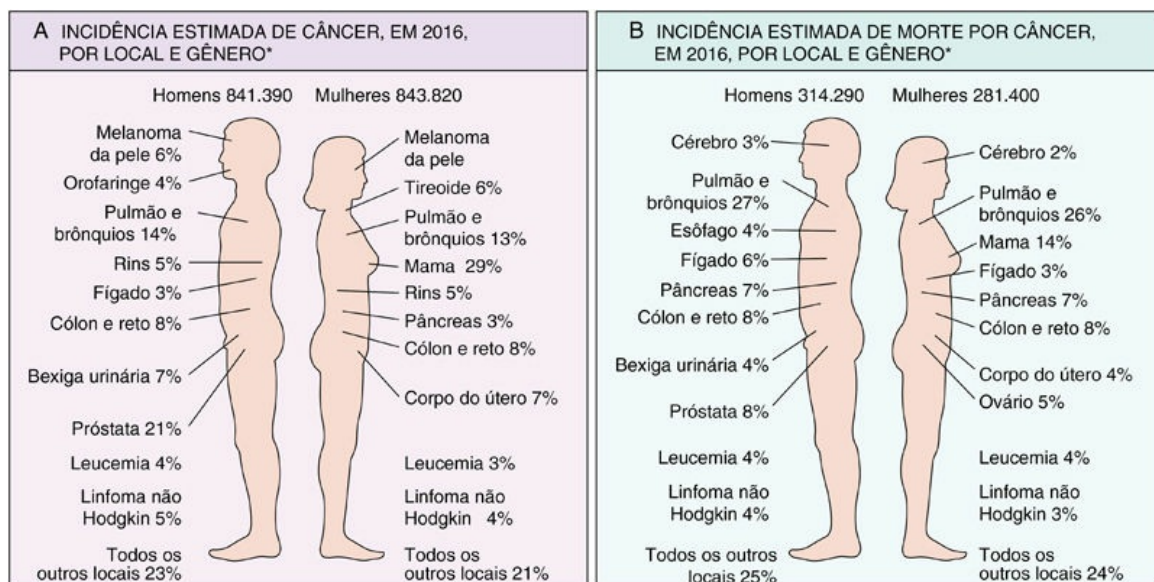



FIGURA 6.13 Incidência estimada de câncer e de mortalidade por local e gênero, nos Estados Unidos. Exclui os cânceres de células basais (basocelular) e de células escamosas da pele e carcinomas *in situ*, com exceção da bexiga urinária. (Adaptado de Cancer facts & figures 2016. American Cancer Society. www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancerfacts-figures/cancer-facts-figures-2016.html.)

Durante várias décadas, as taxas de mortalidade de muitas formas de câncer se alteraram. Desde 1995, a incidência de câncer em homens e mulheres nos Estados Unidos tem sido razoavelmente estável, mas a taxa de mortalidade por câncer diminuiu cerca de 20% para os homens e 10% para as mulheres. Entre os homens, 80% da diminuição é explicada pelas menores taxas de mortalidade relacionadas com o câncer de pulmão, próstata e cólon; entre as mulheres, quase 60% da diminuição deve-se à redução nas taxas de mortalidade por câncer de mama e colorretal. A diminuição do uso de produtos que contêm tabaco é responsável pela redução das mortes por câncer de pulmão, enquanto a melhor detecção e o tratamento são responsáveis pela diminuição das taxas de mortalidade por câncer colorretal, mama

******ebook converter DEMO Watermarks*******

feminina e câncer de próstata.

Na última metade do século também foi registrada uma queda acentuada nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero e câncer gástrico nos Estados Unidos. A diminuição do câncer do colo do útero está diretamente relacionada com uma ampla utilização do exame de esfregaço de Papanicolaou (PAP), para a detecção precoce deste tumor e suas lesões precursoras. A implantação da vacina contra o vírus do papiloma humano (HPV) pode praticamente eliminar esse câncer nos próximos anos. A causa do declínio nas taxas de mortalidade por câncer de estômago é obscura; podendo estar relacionada com a diminuição da exposição a carcinógenos dietéticos desconhecidos.

Fatores Ambientais

As exposições ambientais parecem ser os fatores de risco predominantes para os tipos de câncer mais comuns, sugerindo que uma alta fração dos cânceres é potencialmente prevenível. Esta noção é suportada pela variação nas taxas de mortalidade de formas específicas de câncer de acordo com diferentes regiões geográficas, que se acredita que sejam decorrentes principalmente de diferenças nas exposições ambientais. Por exemplo, as taxas de mortalidade por câncer de mama são cerca de quatro a cinco vezes maiores nos Estados Unidos e na Europa do que no Japão. Por outro lado, a taxa de mortalidade por carcinoma de estômago em homens e mulheres é cerca de sete vezes maior no Japão do que nos Estados Unidos. O carcinoma hepatocelular é relativamente pouco frequente nos Estados Unidos, mas é o câncer mais letal entre muitas populações africanas. Quase todas as evidências indicam que essas diferenças geográficas têm origem no ambiente e não na genética. Por exemplo, os nisseis (segunda geração japonesa que vive nos Estados Unidos) apresentam taxas de mortalidade para certas formas de câncer intermediárias entre nativos do Japão e americanos que vivem nos Estados Unidos há muitas gerações. As duas taxas se aproximam a cada geração que passa.

Não há escassez de fatores ambientais que contribuam para o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

câncer. Eles se ocultam no meio ambiente, no local de trabalho, nos alimentos e nas práticas pessoais. Podem ser tão universais quanto a luz solar ou amplamente restritos às configurações urbanas (p. ex., amianto) ou ocupações específicas (Tabela 6.2). As exposições ambientais mais importantes ligadas ao câncer incluem as seguintes:

- *Alimentação*. Certas características da dieta têm sido descritas como fatores predisponentes. Mais amplamente, a obesidade, atualmente epidêmica nos Estados Unidos, está associada a um risco moderadamente aumentado para o desenvolvimento de diferentes tipos de câncer.
- *Tabagismo*. Fumar, particularmente cigarros, tem sido associado ao desenvolvimento do câncer de boca, faringe, laringe, esôfago, pâncreas, bexiga e, mais significativamente, de pulmão, uma vez que 90% das mortes por câncer de pulmão estão relacionadas com o tabagismo.
- *Consumo de álcool*. O uso abusivo de álcool é um fator de risco independente para câncer de orofaringe, laringe, esôfago e de fígado (devido à cirrose alcoólica). Além disso, o álcool e o tabagismo aumentam sinergicamente o risco de desenvolver câncer das vias aéreas superiores e do trato digestivo superior.
- *História reprodutiva*. Há uma forte evidência de que a exposição acumulada, ao longo da vida, à estimulação do estrogênio (particularmente se não for oposta pela progesterona) aumenta o risco de desenvolver câncer de endométrio e mama, ambos tecidos responsivos ao estrogênio.
- *Agentes infecciosos*. Estima-se que os agentes infecciosos causem aproximadamente 15% dos cânceres em todo o mundo.

Tabela 6.2

Cânceres Ocupacionais

	Cânceres Humanos Para os Quais há	

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Agente ou Grupos de Agentes	Evidência Razoável Disponível	Uso ou Ocorrência Típicos
Arsênico e compostos de arsênico	Carcinoma do pulmão, carcinoma da pele	Subproduto da fundição do metal; componente de ligas, aparelhos elétricos e semicondutores, medicações e herbicidas, fungicidas e desinfetantes líquidos para animais
Asbestos	Carcinoma do pulmão, esôfago, gástrico e do cólon; mesotelioma	Anteriormente usado para muitas aplicações devido à resistência ao fogo, calor e fricção; ainda é encontrado em construção existente, assim como em roupas (têxteis) resistentes ao fogo, materiais de fricção (p. ex., revestimentos de freios), tecidos impermeáveis e papéis de revestimento e ladrilhos
Benzeno	Leucemia mieloide aguda	Principal componente do óleo leve. Apesar do risco conhecido, existem muitas aplicações em impressão e litografia, pintura, borracha, limpeza a seco, adesivos e coberturas e detergentes; anteriormente era amplamente usado como solvente e fumigante
Berilo e compostos do berilo	Carcinoma do pulmão	Combustível de míssil e veículos espaciais Endurecedor para ligas metálicas compostas leves, particularmente em aplicações aeroespaciais e reatores nucleares
Cádmio e compostos de cádmio	Carcinoma da próstata	Os usos incluem pigmentos amarelos e fósforos; encontrados em soldas; usados em baterias e como liga e em placas e revestimentos de metal
Compostos de cromo	Carcinoma do pulmão	Componente de ligas metálicas, tintas, pigmentos e conservantes
Compostos de níquel	Carcinoma do pulmão e da orofaringe	Placas de níquel; componente de ligas metálicas, cerâmicas e baterias Derivados da soldagem a arco de aço inoxidável
Radônio e seus produtos de decaimento	Carcinoma do pulmão	Da degradação de minerais que contêm urânio; constitui, potencialmente, um sério risco em pedreiras e minas
Cloreto de vinila	Angiossarcoma hepático	Refrigerante; monômero para polímeros vinílicos; adesivo para plásticos; anteriormente usado como propulsor em aerossol (inerte em recipientes pressurizados)

Modificada de Stellman JM, Stellman SD: Cancer and workplace. CA Cancer J Clin 46:70-92, 1996, com permissão de Lippincott Williams & Wilkins.

Assim, não há escapatória: parece que quase tudo o que as pessoas fazem para ganhar a vida, subsistir ou se divertir acaba sendo “ilegal, imoral ou engorda”, ou – o mais perturbador – possivelmente é cancerígeno!

Idade e Câncer

Em geral, a frequência do câncer aumenta com a idade. A maioria das mortes por câncer ocorre entre 55 e 75 anos de idade; a taxa diminui, juntamente com a base populacional, após os 75 anos. A crescente incidência associada à idade pode ser explicada pelo acúmulo de mutações somáticas associadas à emergência de neoplasias malignas (discutido mais adiante). O declínio na competência imune que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

acompanha o envelhecimento também pode ser um fator.

Embora o câncer afete preferencialmente os adultos mais velhos, também é responsável por pouco mais de 10% de todas as mortes em crianças menores de 15 anos (Cap. 7). Os principais cânceres letais em crianças são as leucemias, os tumores do sistema nervoso central, os linfomas e os sarcomas de tecido mole e osso. Conforme discutido mais adiante, o estudo de vários tumores infantis, como o retinoblastoma, forneceu informações fundamentais sobre a patogenia da transformação maligna.

Condições Predisponentes Adquiridas

As condições adquiridas que predispõem ao câncer incluem distúrbios associados à inflamação crônica, estados de imunodeficiência e lesões precursoras. Muitas doenças inflamatórias crônicas criam um "solo" fértil para o desenvolvimento de tumores malignos (Tabela 6.3). Os tumores que surgem no quadro da inflamação crônica são principalmente os carcinomas, mas também incluem mesotelioma e vários tipos de linfoma. Em contrapartida, a imunodeficiência predispõe principalmente ao câncer induzido por vírus, incluindo tipos específicos de linfoma e carcinomas e algumas proliferações semelhantes ao sarcoma.

Tabela 6.3

Estados Inflamatórios Crônicos e Câncer

Condição Patológica	Neoplasia Associada	Agente Etiológico
Asbestose, silicose	Mesotelioma, carcinoma do pulmão	Fibras de amianto, partículas de sílica
Doença inflamatória intestinal	Carcinoma colorretal	
Líquen escleroso	Carcinoma de células escamosas vulvares	
Pancreatite	Carcinoma pancreático	Etilismo, mutações em linhagens germinativas (p. ex., no gene do tripsinogênio)
Colecistite crônica	Câncer da vesícula biliar	Ácidos biliares, bactérias, cálculo da vesícula biliar
Esofagite de refluxo, esôfago de Barret	Carcinoma de esôfago	Ácido gástrico
Síndrome de Sjögren, tireoidite de Hashimoto	Linfoma MALT	

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Opistorquíase, colangite	Colangiocarcinoma, Carcinoma de cólon	Trematoda hepático (*Opisthorchis viverrini*)
Gastrite/úlceras	Adenocarcinoma gástrico, linfoma MALT	*Helicobacter pylori*
Hepatite	Carcinoma hepatocelular	Vírus da hepatite B e/ou C
Osteomielite	Carcinoma em seios de drenagem	Infecção bacteriana
Cervicite crônica	Carcinoma do colo do útero	Papilomavírus humano
Cistite crônica	Carcinoma de bexiga urinária	Esquistossomose

Adaptado de Tlsty TD, Coussens LM: Tumor stroma and regulation of cancer development, *Ann Rev Pathol Mech Dis* 1:119, 2006.

As *lesões precursoras* são distúrbios localizados da diferenciação epitelial que estão associados a um risco elevado de desenvolver carcinoma. Eles podem surgir secundários à inflamação crônica ou a distúrbios hormonais (nos tecidos endócrino-sensíveis), ou podem ocorrer espontaneamente. As análises moleculares mostraram que as lesões precursoras muitas vezes apresentam algumas alterações genéticas encontradas em seus cânceres associados (discutidos mais adiante). No entanto, a progressão para o câncer não é inevitável, e é importante reconhecer lesões precursoras porque a sua remoção ou reversão reduz o risco de câncer.

Foram descritas muitas lesões precursoras diferentes; dentre as mais comuns estão:

- *Metaplasia escamosa e displasia da mucosa brônquica*, observada em tabagistas habituais – um fator de risco para o carcinoma de pulmão (Cap. 13).
- *Hiperplasia e displasia endometrial*, observadas em mulheres com estimulação estrogênica sem oposição de progesterona – um fator de risco para o carcinoma endometrial (Cap. 19).
- *Leucoplasia da cavidade bucal, da vulva e do pênis*, que pode progredir para o carcinoma de células escamosas (Caps. 15, 18 e 19).
- *Adenoma viloso do cólon*, associado a um elevado risco de progressão para o carcinoma colorretal (Cap. 15).

Neste contexto, também pode-se perguntar: "Qual o risco de haver

******ebook converter DEMO Watermarks*******

alteração maligna em uma neoplasia benigna?” – ou, diferentemente: “Os tumores benignos são precursores?”. Em geral, a resposta é não, mas inevitavelmente existem exceções, e talvez seja melhor dizer que cada tipo de tumor benigno está associado a um determinado nível de risco, variando de elevado a praticamente inexistente. Conforme citado anteriormente, os adenomas do cólon, à medida que aumentam, podem sofrer uma transformação maligna em até 50% dos casos; no entanto, a alteração maligna é extremamente rara nos leiomiomas de útero.

Interações entre Fatores Ambientais e Fatores Genéticos

O câncer se comporta como um traço hereditário em algumas famílias, geralmente devido a mutações da linhagem germinativa que afetam a função de um gene que suprime o câncer (chamado “gene supressor de tumor”, discutido mais adiante). O que, então, pode ser dito sobre a influência da hereditariedade no desenvolvimento das neoplasias malignas esporádicas, que constituem cerca de 95% dos cânceres nos Estados Unidos?

Embora as evidências sugiram que os cânceres esporádicos podem ser amplamente atribuídos a fatores ambientais ou a condições predisponentes adquiridas, a falta de histórico familiar não impede um componente herdado. Na verdade, pode ser difícil avaliar as contribuições hereditárias e genéticas porque esses fatores geralmente interagem. Tais interações podem ser particularmente complexas quando o desenvolvimento do tumor é afetado por pequenas contribuições de múltiplos genes. Além disso, fatores genéticos podem alterar o risco de desenvolver câncer induzido pelo meio ambiente. As circunstâncias em que isso é válido geralmente envolvem variações hereditárias em enzimas, como em componentes do sistema do citocromo P-450 que metabolizam pró-carcinógenos para carcinógenos ativos. Por outro lado, os fatores ambientais podem influenciar o risco de desenvolver câncer, mesmo em indivíduos que herdam os *“genes do câncer”* bem-definidos. Por exemplo, o risco de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

câncer de mama em mulheres que herdam cópias mutadas dos genes supressores de tumor *BRCA1* ou *BRCA2* (discutido mais adiante) é quase três vezes maior em mulheres nascidas depois de 1940 do que nas mulheres nascidas anteriormente, talvez por causa de mudanças no comportamento reprodutivo ou aumento da obesidade nos últimos tempos.

Resumo

Epidemiologia do câncer

- A incidência de câncer varia conforme a idade, a raça, os fatores geográficos e os antecedentes genéticos. A variação geográfica na incidência do câncer resulta principalmente de diferentes exposições ambientais. O câncer pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum em adultos mais velhos.
- Os fatores ambientais envolvidos na carcinogênese incluem agentes infecciosos, tabagismo, álcool, dieta, obesidade, história reprodutiva e exposição a carcinógenos ambientais.
- O risco de câncer aumenta em certos tecidos quando há aumento da proliferação celular causada pela inflamação crônica ou estimulação hormonal.
- Os revestimentos de células epiteliais podem desenvolver alterações morfológicas que conferem aumento do risco de desenvolver câncer; tais lesões são denominadas *lesões precursoras*.
- O risco de desenvolver câncer é modificado por interações entre as exposições ambientais e as variações genéticas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Genes no câncer

É possível argumentar que a proliferação da literatura sobre as bases moleculares do câncer ultrapassou o crescimento dos tumores mais malignos. Pesquisadores e estudantes podem se perder facilmente em meio a tantas informações. No entanto, tornou-se eminentemente claro que o câncer é uma doença causada por mutações que alteram a função de um subconjunto finito dos 20 mil genes humanos. Para simplificar, nos referiremos a esses genes como “genes associados ao câncer” ou “genes do câncer”. Os genes do câncer podem ser definidos como genes que são recorrentemente afetados por aberrações genéticas identificadas nos tumores malignos, presumivelmente porque contribuem de forma direta para o comportamento maligno das células cancerosas. As mutações causais que originam os genes do câncer podem ser adquiridas pela ação de agentes ambientais, como produtos químicos, radiações ou vírus, podem ocorrer espontaneamente ou podem ser herdadas na linhagem germinativa. Se essas mutações conduzirem a carcinogênese, uma predição-chave é que cada célula em um determinado tumor deve compartilhar mutações que estavam presentes na célula fundadora no momento da transformação. Essa expectativa foi cumprida em todos os tumores que foram analisados sistematicamente por sequenciamento genômico, proporcionando forte suporte à hipótese de que o câncer apresenta na sua raiz uma doença genética.

O número de genes do câncer estão na casa de centenas, e novos genes ainda estão sendo descobertos. Não só estes genes são numerosos, mas muitos possuem siglas impronunciáveis para nomes que são difíceis de lembrar, mesmo para um aficionado. Uma maneira de tentar simplificar essa complexidade é considerar que os genes do câncer se enquadram em uma das quatro principais classes funcionais:

- *Oncogenes* são genes que induzem um fenótipo transformado quando expressos nas células, promovendo o aumento do crescimento celular. Uma descoberta importante no câncer foi

******ebook converter DEMO Watermarks*******

a percepção de que os oncogenes são versões mutadas ou superexpressas de genes celulares normais, que são chamados *proto-oncogenes*. A maioria dos oncogenes codifica fatores de transcrição, fatores que participam de vias de sinalização pró-crescimento ou fatores que aumentam a sobrevivência celular. Atualmente, eles são considerados genes dominantes porque uma mutação envolvendo um único alelo é suficiente para produzir um efeito pró-oncogênico.

- Os *genes supressores de tumor* normalmente impedem o crescimento descontrolado e, quando mutados ou perdidos de uma célula, permitem desenvolver o fenótipo transformado. Frequentemente, ambos os alelos normais dos genes supressores de tumor devem estar danificados para que a transformação ocorra. Os genes supressores de tumor normalmente são colocados em dois grupos gerais, *"governantes"*, que agem como importantes freios à proliferação celular, e os *"guardiões"*, que são responsáveis pelo reconhecimento de danos genômicos. Alguns genes guardiões iniciam e orquestram uma complexa "resposta ao controle de dano" que leva à cessação da proliferação ou, se o dano for muito grande para ser reparado, indução da apoptose.
- Os *genes que regulam a apoptose* atuam principalmente no aumento da sobrevivência celular, em vez de estimular a proliferação em si. Compreensivelmente, os genes desta classe que protegem contra a apoptose estão muitas vezes superexpressos nas células cancerosas, enquanto aqueles que promovem a apoptose tendem a ser subexpressos ou estão funcionalmente inativados por mutações.
- A esta lista podem ser adicionados *genes que regulam as interações entre células tumorais e células hospedeiras*, já que esses genes também estão mutados de forma recorrente ou alterados funcionalmente em certos tipos de câncer. Particularmente, importantes são os genes que aumentam ou inibem o reconhecimento das células tumorais pelo sistema

******ebook converter DEMO Watermarks*******

imune do hospedeiro.

Na maioria dos casos, as mutações que originam os genes do câncer são adquiridas durante a vida e estão confinadas às células cancerígenas. No entanto, as mutações causais algumas vezes são herdadas na linhagem germinativa e, portanto, estão presentes em todas as células do corpo, colocando o indivíduo afetado em elevado risco para desenvolver câncer. Compreensivelmente, em famílias nas quais essas mutações da linhagem germinativa são passadas de geração em geração, o câncer se comporta como um traço hereditário (Tabela 6.4). Mais adiante, neste capítulo, vamos abordar importantes síndromes de câncer familiar e genes associados aos cânceres.

Tabela 6.4

Predisposição Hereditária ao Câncer

Predisposição hereditária	Gene(s)
Síndromes de Câncer Autossômicas Dominantes	
Retinoblastoma	*RB*
Síndrome de Li-Fraumeni (vários tumores)	*TP53*
Melanoma	*CDKN2A*
Polipose adenomatosa familiar/câncer de cólon	*APC*
Neurofibromatose 1 e 2	*NF1, NF2*
Tumores de mama e ovário	*BRCAI, BRCA2*
Neoplasias endócrinas múltiplas 1 e 2	*MENI, RET*
Câncer colorretal hereditário sem polipose	*MSH2, MLHI, MSH6*
Síndrome do carcinoma de células basais nevoide	*PATCH*
Síndromes Autossômicas Recessivas do Reparo do DNA Defeituoso	
Xeroderma pigmentoso	Diversos genes envolvidos no reparo por excisão de nucleotídeo
Ataxia telangiectasia	ATM
Síndrome de Bloom	BLM
Anemia de Fanconi	Diversos genes envolvidos no reparo das ligações cruzadas do DNA

Apresentamos a seguir uma discussão sobre as variadas lesões genéticas subjacentes à alteração da expressão e função dos genes no câncer.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Lesões genéticas no câncer

As alterações genéticas encontradas nos cânceres variam de mutações pontuais que envolvem nucleotídeos únicos a anormalidades grandes o suficiente para causar alterações grosseiras cariotípicas. Em certas neoplasias, as anormalidades genéticas não são aleatórias e são altamente características. Anormalidades cromossômicas específicas foram identificadas na maioria das leucemias e linfomas e em um número crescente de tumores não hematopoéticos, enquanto outros tumores são caracterizados por mutações pontuais particulares. Acredita-se que todas as alterações genéticas recorrentes alteram a atividade de um ou mais genes associados ao câncer de uma forma que proporciona às células afetadas uma vantagem seletiva, presumivelmente por contribuir para uma ou mais características do câncer.

Mutações Condutoras e Passageiras

Nas seções a seguir, revisaremos brevemente os tipos de mutações que são mais comumente encontradas nos cânceres. Antes de fazer isso, no entanto, devemos primeiro discutir o conceito de mutações condutoras e mutações passageias. **As mutações condutoras alteram a função dos genes do câncer e, assim, contribuem diretamente para o desenvolvimento ou progressão de um determinado câncer.** Geralmente são adquiridas, mas, como já mencionado, ocasionalmente, podem ser herdadas. Em contrapartida, as mutações passageiras são mutações adquiridas neutras em termos de adequação da célula cancerígena e que, portanto, não afetam o comportamento celular (ou *fittness*); apenas aparecem durante o processo. Como ocorrem aleatoriamente, as mutações passageiras estão espalhadas por todo o genoma, enquanto as mutações condutoras tendem a ficar "bem agrupadas" nos genes do câncer. Atualmente estima-se que particularmente nos cânceres causados por exposição a carcinógenos, como o melanoma e o câncer de pulmão relacionado com o tabagismo,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

as mutações passageiras superem as demais mutações condutoras.

Apesar de sua natureza aparentemente inócua, as mutações passageiras, no entanto, provaram ser importantes de várias maneiras:

- *Nos cânceres associados a agentes carcinogênicos, a análise mutacional forneceu evidências definitivas de que a maior parte do dano genômico é causada diretamente pelo carcinógeno em questão.* Por exemplo, antes do sequenciamento do genoma do melanoma, o papel causador da exposição solar neste câncer foi debatido. Isso não é mais assim, já que a maioria dos melanomas apresenta milhares de mutações de um tipo que está especificamente ligado a lesões causadas pela luz ultravioleta.
- *Um segundo efeito mais nefasto das mutações passageiras é que elas criam variantes genéticas que, enquanto inicialmente neutras, podem fornecer às células tumorais uma vantagem seletiva em relação à terapia.* Evidências disso são provenientes das análises da sequência de DNA dos tumores no momento da recorrência após a terapia com medicamentos; em muitos casos, as mutações que levam diretamente à resistência aos medicamentos são encontradas na maioria das células tumorais. Em geral, as mesmas mutações de resistência também podem ser encontradas antes do tratamento, mas apenas em uma fração muito pequena de células. Em tais casos, parece que a pressão seletiva da terapia "converte" uma mutação passageira neutra em uma mutação condutora, para beneficiar o tumor e em detrimento do paciente.

Mutações Pontuais

As mutações pontuais podem ativar ou inativar os produtos proteicos dos genes afetados, dependendo da sua posição precisa e consequência. As mutações pontuais que convertem os proto-oncogenes em oncogenes geralmente causam ganho de função, a partir da alteração de resíduos de aminoácidos em um domínio que normalmente mantém a atividade da proteína sob controle. Um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

exemplo cardinal são as mutações pontuais que convertem o gene *RAS* em um oncogene, um dos eventos mais descritos no câncer humano. Ao contrário, as mutações pontuais (bem como aberrações maiores, como inserções e deleções) nos genes supressores de tumor reduzem ou desativam a função da proteína codificada. O gene supressor de tumor que é afetado mais comumente por mutações pontuais no câncer é o *TP53*, um protótipo de gene supressor de tumor do tipo "guardião" (discutido mais adiante).

Rearranjos Genéticos

Os rearranjos de genes podem ser causados por translocações ou inversões cromossômicas. As translocações cromossômicas específicas e as inversões estão altamente associadas a certas malignidades, particularmente neoplasias derivadas de células hematopoéticas e outros tipos de células mesenquimais. Esses rearranjos podem ativar proto-oncogenes de duas maneiras:

- **Alguns rearranjos de genes resultam na superexpressão de proto-oncogenes, removendo-os dos seus elementos regulatórios normais e colocando-os sob o controle de um promotor inadequado e altamente ativo.** Dois tipos diferentes de linfoma de células B fornecem exemplos ilustrativos desse mecanismo. Em mais de 90% dos casos de *linfoma de Burkitt*, as células apresentam uma translocação, geralmente entre os cromossomos 8 e 14, o que leva à superexpressão do gene *MYC,* no cromossomo 8, por justaposição com elementos reguladores de genes da cadeia pesada da imunoglobulina no cromossomo 14 (Fig. 6.14). No *linfoma de células B folicular*, uma translocação recíproca entre os cromossomos 14 e 18 leva à superexpressão do gene antiapoptótico, *BCL2*, no cromossomo 18, também conduzido por elementos regulatórios do gene da imunoglobulina.
- **Outros rearranjos de genes oncogênicos criam genes de fusão que codificam novas proteínas quiméricas.** O mais notável é o cromossomo *Philadelphia* (Ph) na leucemia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mieloide crônica, que consiste em uma translocação recíproca equilibrada entre os cromossomos 9 e 22 (Fig. 6.14). Como consequência, o cromossomo 22 derivado (o cromossomo Philadelphia) parece menor que o normal. Esta alteração citogenética é observada em mais de 90% dos casos de leucemia mieloide crônica e resulta na fusão de porções do gene *BCR,* no cromossomo 22, com o gene *ABL* no cromossomo 9. Os poucos casos negativos de cromossomo *Philadelphia* apresentam um sistema de gene de fusão *BCR-ABL* crítico (citogeneticamente silencioso), cuja presença é a condição *sine qua non* da leucemia mieloide crônica. Conforme discutido mais adiante, a fusão dos genes *BCR-ABL* codifica uma nova tirosina cinase com uma poderosa atividade de transformação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

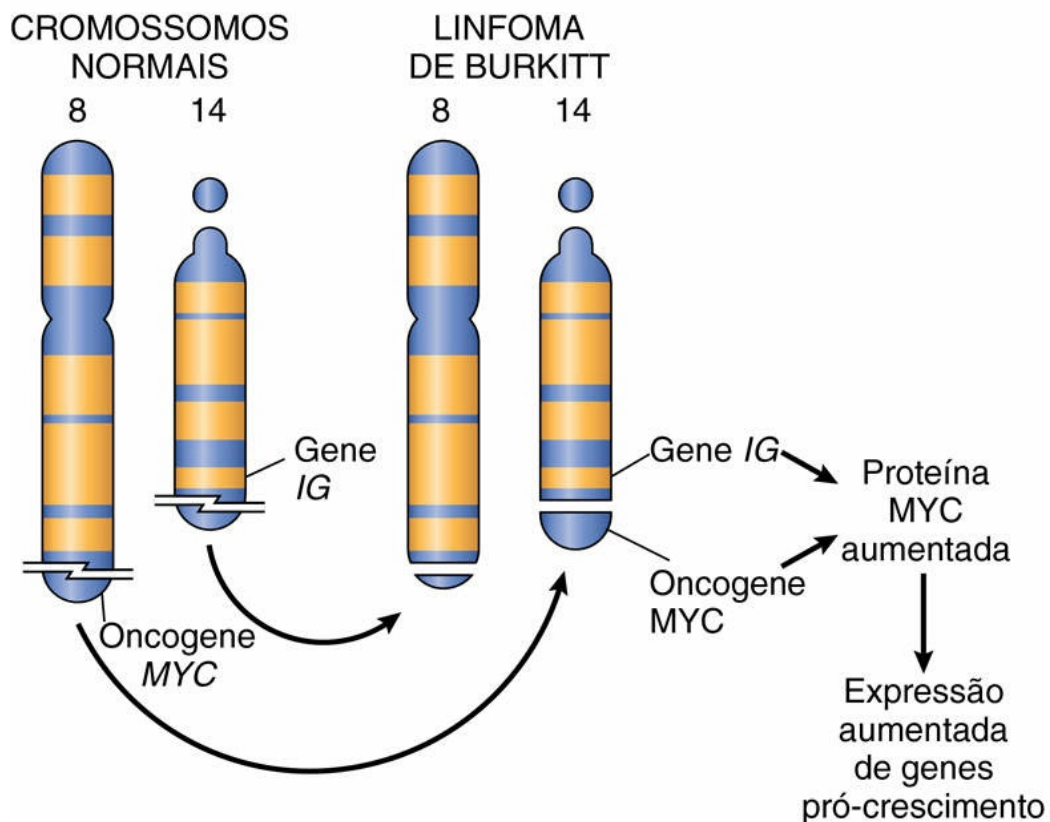
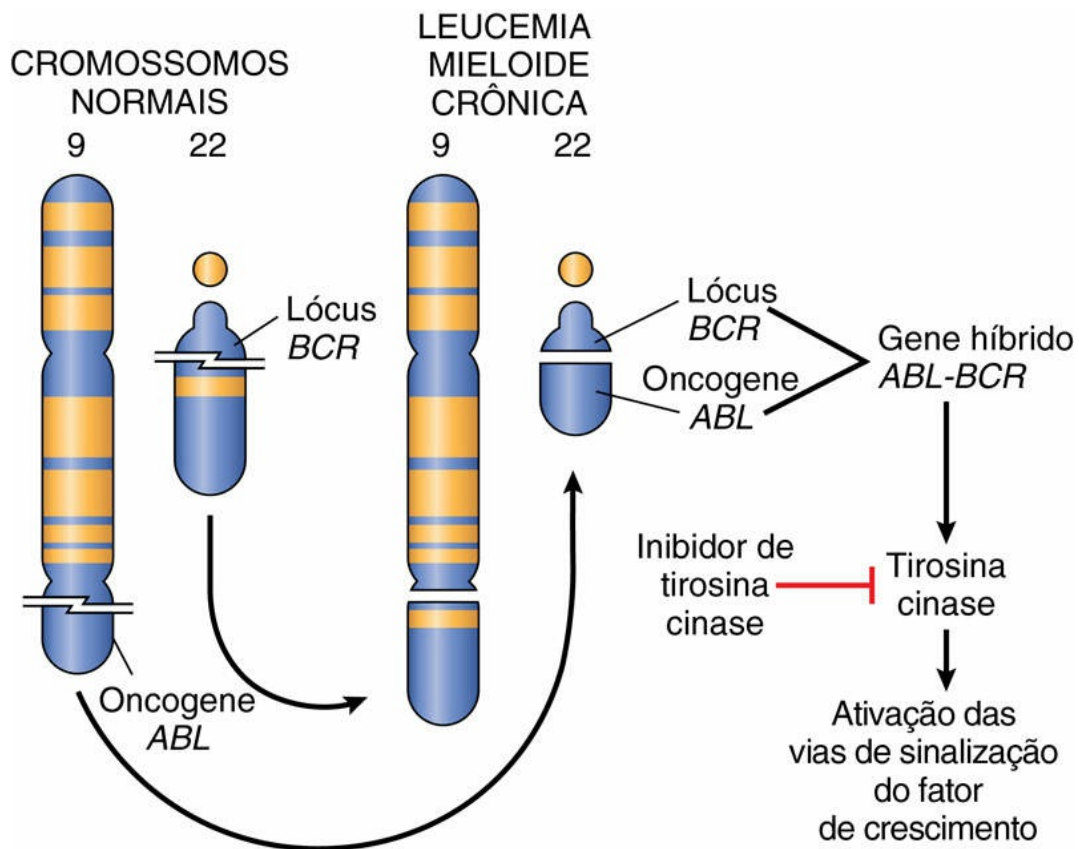



FIGURA 6.14 As translocações cromossômicas e oncogenes associados à leucemia mieloide crônica e ao linfoma de Burkitt.

Os tumores linfoides estão mais comumente associados aos rearranjos genéticos recorrentes. Esta relação existe porque os linfócitos normais expressam enzimas especiais que propositalmente introduzem rupturas no DNA durante os processos de recombinação de genes da imunoglobulina ou de genes do receptor de células T. O reparo dessas quebras de DNA é propenso a erros, e os erros resultantes às vezes resultam em rearranjos de genes que ativam proto-oncogenes. Dois outros tipos de tumores mesenquimais, neoplasias mieloides (leucemias mieloides agudas e distúrbios mieloproliferativos) e sarcomas, também apresentam frequentemente rearranjos genéticos. Ao contrário das neoplasias linfoides, a causa das rupturas do DNA que proporcionam rearranjos genéticos nas neoplasias mieloides e sarcomas é desconhecida. Em geral, os rearranjos observados nas neoplasias mieloides e sarcomas criam genes de fusão que codificam tanto tirosina cinases hiperativas (semelhantes a BCR-ABL) quanto novos fatores de transcrição oncogênicos. Um exemplo bem caracterizado deste último é a translocação (11; 22) (q24; q12) no sarcoma de Ewing. Esse rearranjo cria uma fusão de gene que codifica uma oncoproteína quimérica composta de porções de dois fatores de transcrição diferentes chamados EWS e FLI1.

A identificação de rearranjos cromossômicos patogênicos nos carcinomas está atrasada, porque as translocações e as inversões cariotipicamente evidentes (que apontam para a localização de oncogenes importantes) são raras nos carcinomas. No entanto, os avanços relacionados com o sequenciamento do DNA revelaram rearranjos recorrentes de genes patogênicos críticos nos carcinomas também. Tal como acontece com doenças malignas hematológicas e sarcomas, os rearranjos de genes em tumores sólidos podem contribuir para a carcinogênese, seja pelo aumento da expressão de um oncogene ou seja pela geração de um novo gene por fusão. Exemplos serão discutidos juntamente com os cânceres específicos em outros capítulos. Assim como acontece com um gene fusionado, como

******ebook converter DEMO Watermarks*******

o *BCR-ABL*, alguns dos genes de fusão em tumores sólidos também são alvos de fármacos (p. ex., *EML-ALK* no câncer de pulmão, Cap. 13).

Deleções

As deleções consistem em outra anormalidade prevalente nas células tumorais. A eliminação de regiões específicas de cromossomos pode resultar na perda de determinados genes de supressão de tumor. Os supressores de tumor geralmente necessitam da inativação de ambos os alelos para que contribuam para a carcinogênese. Um mecanismo comum para isso é uma mutação pontual de inativação em um alelo, seguida pela deleção do outro alelo não mutado. Conforme discutido mais adiante, as deleções que envolvem o 13q14, o sítio do gene *RB*, estão associadas ao retinoblastoma e a deleção de 17p está associada à perda de *TP53*, indiscutivelmente, o gene supressor de tumor mais importante.

Amplificações de Genes

Os proto-oncogenes podem ser convertidos em oncogenes por amplificação de genes, com consequente superexpressão e hiperatividade de outras proteínas normais. Essa amplificação pode produzir várias centenas de cópias do gene, uma mudança no número de cópias do proto-oncogene que pode ser facilmente detectada por hibridação molecular com sondas de DNA apropriadas. Em alguns casos, os genes amplificados causam alterações cromossômicas que podem ser identificadas microscopicamente. Dois padrões mutuamente exclusivos são observados: múltiplas pequenas estruturas extracromossômicas chamadas "cromossomos duplos diminutos" ou *"double minutes"* ; e *regiões coradas homogeneamente*. Estas últimas são derivadas da inserção de genes amplificados em novos locais cromossômicos, que podem estar distantes da localização normal dos genes envolvidos; como as regiões que contêm genes amplificados não possuem um padrão normal de bandas, elas parecem ser homogêneas em um cariótipo em banda G. Dois exemplos clinicamente importantes de amplificação envolvem o gene

******ebook converter DEMO Watermarks*******

NMYC no neuroblastoma e o gene *HER2* nos cânceres de mama. O gene *NMYC* está amplificado em 25 a 30% dos neuroblastomas e a amplificação está associada ao mau prognóstico (Fig. 6.15). A ampliação de *HER2* (também conhecido como *ERBB2*) ocorre em cerca de 20% dos cânceres de mama, e a terapia com anticorpos direcionada contra o receptor codificado pelo gene *HER2* comprovou ser eficiente neste subconjunto de tumores.

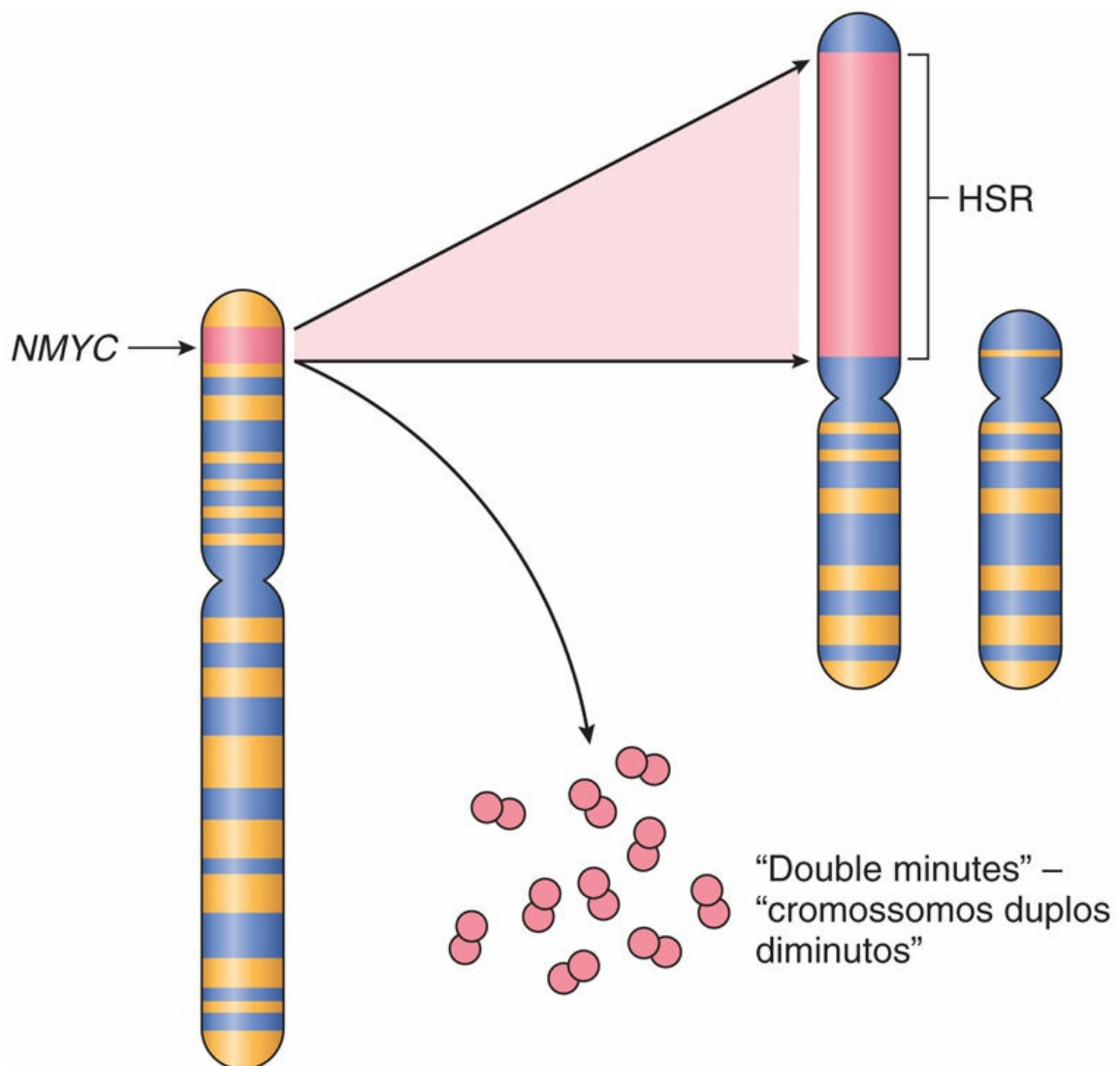



FIGURA 6.15 Amplificação do gene *NMYC* no neuroblastoma humano. O gene *NMYC*, normalmente presente no cromossomo 2p, torna-se amplificado e é observado como: "cromossomos duplos diminutos" ou "*double minutes"* extracromossômicos, ou como uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

região homogeneamente corada intracromossômica (HSR). A integração envolve outros autossomos, como 4, 9 ou 13. (Modificado de Brodeur GM, Seeger RC, Sather H, et al: Clinical implications of oncogene activation in human neuroblastomas. Cancer 58:541, 1986. Reimpresso com permissão de Wiley-Liss, Inc, a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.)

Aneuploidia

Aneuploidia é definida como um número de cromossomos que não é um múltiplo do estado haploide; para os seres humanos, é um número de cromossomos que não é um múltiplo de 23. A aneuploidia é bastante comum nos cânceres, particularmente nos carcinomas, e foi descrita como causa de carcinogênese há mais de 100 anos. Aneuploidia, frequentemente, resulta de erros do ponto de controle mitótico, o principal mecanismo de controle do ciclo celular que atua para evitar erros na segregação cromossômica. O ponto de controle mitótico impede a aneuploidia inibindo a transição irreversível para a anáfase até que todos os cromossomos replicados tenham efetuado fixações produtivas aos microtúbulos do fuso. A ausência completa do ponto de controle mitótico leva à morte celular rápida como consequência da segregação cromossômica anormal.

Dados mecanicistas que estabelecem aneuploidia como causa da carcinogênese, em vez de uma consequência, foram difíceis de serem gerados. No entanto, abordagens estatísticas realizadas por análise detalhada de células cancerosas sugerem (como se poderia esperar) que a aneuploidia tende a aumentar o número de cópias de oncogenes e diminuir o número de cópias de potentes genes supressores de tumor. Por exemplo, o cromossomo 8, que quase nunca se perde e muitas vezes está presente em cópias aumentadas em células tumorais, é onde o oncogene *MYC* está localizado. Em contrapartida, porções do cromossomo 17, onde o gene *TP53* está localizado, muitas vezes estão perdidas e raramente são adquiridas. Assim, o desenvolvimento e a progressão do tumor podem ser moldados por alterações no número de cromossomos que aumenta a dose de oncogenes enquanto restringem a atividade de genes supressores de tumor.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Micro-RNAs e Câncer

Conforme discutido no Capítulo 1, os microRNAs (miRNAs) são RNAs de cadeia simples, não codificadores, com aproximadamente 22 nucleotídeos de comprimento, que funcionam como reguladores negativos de genes. Eles inibem a expressão gênica pós-transcrição reprimindo a tradução ou, em alguns casos, por meio da clivagem do RNA mensageiro (mRNA). Levando em consideração as suas importantes funções no controle do crescimento celular, diferenciação e sobrevivência das células, não é surpreendente um acúmulo de evidências indicando que os miRNA também podem contribuir para a carcinogênese. Especificamente, se o alvo de um miRNA for um gene supressor de tumor, a hiperatividade do miRNA pode reduzir a proteína supressora de tumor. Esses miRNAs, às vezes, são denominados *oncomIRs*. Por outro lado, se um miRNA inibir a tradução de um oncogene, uma redução na quantidade ou na função desse miRNA conduzirá a uma superprodução do produto oncogene. Essas relações já foram estabelecidas pelo perfil de miRNA (*profiling*) de vários tumores humanos. Por exemplo, a sub-regulação ou deleção de certos miRNAs em algumas leucemias e linfomas desencadeia aumento da expressão de *BCL2*, um gene antiapoptótico. Assim, ao regular negativamente o *BCL2*, esses miRNAs se comportam como genes supressores de tumor. A desregulação de outros miRNAs que controlam a expressão dos oncogenes *RAS* e *MYC* também foi detectada em tumores pulmonares e em determinadas leucemias de células B, respectivamente.

Modificações Epigenéticas e Câncer

Você lembrará, conforme descrito no Capítulo 1, que a *epigenética* se refere a alterações reversíveis, hereditárias, na expressão gênica que ocorrem sem mutação. Essas alterações envolvem modificações pós-translacionais das histonas e metilação do DNA, que afetam a expressão gênica. Em células normais, diferenciadas, a maior parte do genoma não é expressa. Essas regiões do genoma são silenciadas por metilação do DNA e modificações da histona. Por outro lado, as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células cancerosas são caracterizadas por uma hipometilação global de DNA e hipermetilação seletiva localizada no promotor. Na verdade, tornou-se evidente nos últimos anos que os genes supressores de tumor, algumas vezes, são silenciados pela hipermetilação das sequências promotoras e não por mutação. Além disso, a hipometilação em todo o genoma mostrou causar instabilidade cromossômica e pode induzir tumores em camundongos. Assim, alterações epigenéticas podem influenciar a carcinogênese de muitas maneiras. Como uma questão adicional, o amplo sequenciamento de genomas de câncer identificou mutações em genes que regulam as modificações epigenéticas em muitos tipos de câncer. Assim, certas alterações genéticas nos cânceres podem ser selecionadas porque levam a alterações do "epigenoma" que favorecem o crescimento e a sobrevivência do câncer.

O estado epigenético de determinados tipos de células – uma característica descrita como contexto epigenético – também determina sua resposta a sinais que controlam o crescimento e a diferenciação. Como mencionado anteriormente, as modificações epigenéticas regulam a expressão gênica, permitindo que células com a mesma constituição genética (p. ex., um neurônio e um ceratinócito) tenham aparências e funções completamente diferentes. Em alguns casos, o estado epigenético de uma célula afeta dramaticamente sua resposta a sinais que de outra forma seriam idênticos. Por exemplo, o gene *NOTCH1* tem um papel oncogênico na leucemia de células T, mas atua como um supressor de tumor nos carcinomas de células escamosas. Como seria de esperar, essa dicotomia existe porque o *NOTCH1* ativado "liga" os genes pró-crescimento em progenitores de células T e os genes supressores de tumor em ceratinócitos.

Resumo

Lesões genéticas no câncer

- Mutações nas células cancerosas se dividem em duas classes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

principais, mutações condutoras (patogênicas) e mutações passageiras (neutras).

- As mutações passageiras podem se tornar mutações condutoras se a pressão seletiva sobre o tumor mudar, por exemplo, no estabelecimento de tratamento com um medicamento terapêutico eficaz.
- As células tumorais podem adquirir mutações condutoras através de vários meios, incluindo mutações pontuais e anormalidades cromossômicas não aleatórias que contribuem para a malignidade; estes incluem rearranjos de genes, deleções e amplificações.
- Os rearranjos de genes (geralmente causados por translocações, mas às vezes por inversões ou por outros eventos mais complexos) contribuem para a carcinogênese devido à superexpressão de oncogenes ou geração de novas proteínas de fusão com capacidade de sinalização alterada.
- As deleções frequentemente afetam os genes supressores de tumores, enquanto a amplificação de genes aumenta a expressão de oncogenes.
- A superexpressão de miRNAs pode contribuir para a carcinogênese, reduzindo a expressão de supressores de tumor, enquanto a exclusão ou a perda de expressão de miRNA podem levar à superexpressão de um proto-oncogene.
- Os genes supressores de tumor e os genes de reparo de DNA também podem ser silenciados por alterações epigenéticas, que envolvem alterações reversíveis e hereditárias na expressão gênica que ocorrem não por mutação, mas pela metilação do promotor.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Carcinogênese: um processo de múltiplas etapas

Felizmente, na maioria, se não em todas as instâncias, uma única mutação não é suficiente para transformar uma célula normal em uma célula cancerosa. A carcinogênese é, portanto, um processo de múltiplas etapas decorrente do acúmulo de inúmeras alterações genéticas que geram coletivamente o fenótipo transformado e todas as características associadas, discutidas mais adiante. Como mencionado anteriormente, a presença de mutações condutoras em algumas lesões precursoras não neoplásicas sugere a necessidade de mutações adicionais para haver a transição para um câncer e, portanto, dá suporte a esse modelo.

Além do início do tumor a partir de uma única célula fundadora, é importante reconhecer que os cânceres continuam a sofrer uma seleção darwiniana e, portanto, continuam a evoluir (Fig. 6.16). Está bem estabelecido que, durante a sua evolução, os cânceres geralmente se tornam mais agressivos e adquirem maior potencial maligno, um fenômeno conhecido como *progressão tumoral*. Em nível molecular, a progressão do tumor provavelmente resulta de mutações que se acumulam de forma independente em diferentes células. Algumas dessas mutações podem ser letais, mas outras podem afetar a função dos genes associados ao câncer (genes do câncer), tornando as células afetadas mais hábeis ao crescimento, sobrevivência, invasão, metástase ou evasão da resposta imune. Por causa dessa vantagem seletiva, os subclones que adquirem essas mutações podem vir a dominar uma área de um tumor, no local primário ou em locais de metástase. **Como resultado da mutação contínua e da seleção darwiniana, mesmo que os tumores malignos apresentem origem monoclonal, eles, de forma geral, são geneticamente heterogêneos no momento da apresentação clínica**. Nos tumores avançados que apresentam instabilidade genética, a extensão da heterogeneidade genética pode ser enorme.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

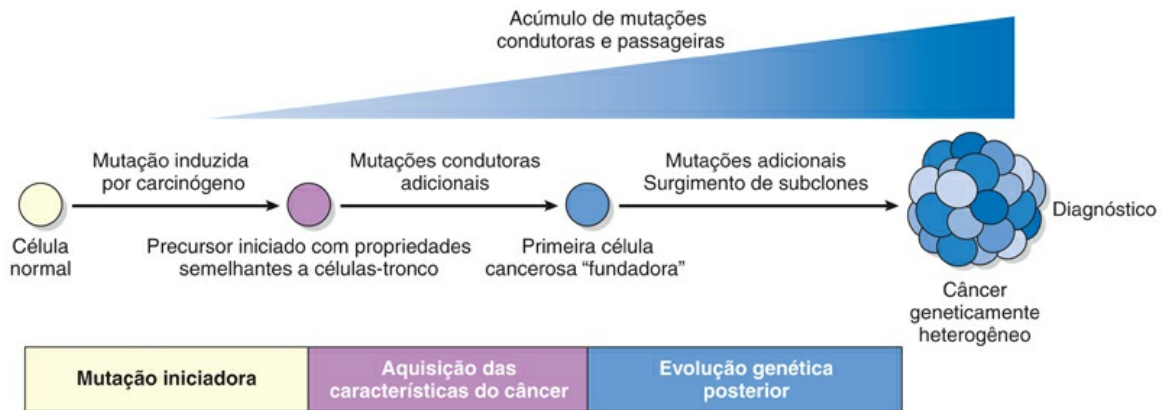



FIGURA 6.16 Desenvolvimento de um câncer através da aquisição gradual de mutações condutoras complementares. A ordem em que as várias mutações condutoras ocorrem geralmente é desconhecida e pode variar de tumor para tumor.

A evolução genética moldada pela seleção darwiniana pode explicar as duas propriedades mais perniciosas dos cânceres: a tendência ao longo do tempo para que os cânceres se tornem mais agressivos e menos sensíveis à terapia antineoplásica. Assim, a heterogeneidade genética tem implicações não só na progressão do câncer, mas também na sua resposta ao tratamento. A experiência mostrou que, quando os tumores recidivam após a quimioterapia, o tumor recidivante quase sempre é resistente ao regime farmacológico original, caso essa terapêutica seja novamente empregada. Dados experimentais sugerem que esta resistência adquirida é decorrente do desenvolvimento de subclones que, por acaso, apresentam mutações (ou alterações epigenéticas) que conferem resistência aos medicamentos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características do câncer

Esta perspectiva geral serve como base para uma consideração mais detalhada sobre a patogenia molecular do câncer. Como mencionado anteriormente, relata-se, no mínimo, *centenas de genes associados ao câncer* (*bona fide cancer genes, ou seja, verdadeiros genes associados ao câncer*). Embora seja tradicional descrever a função dos genes do câncer, um de cada vez, a quantidade de genes mutados que emergem a partir do sequenciamento dos genomas do câncer abriu um leque de possibilidades e revelou as limitações de tentar entender as propriedades fundamentais do câncer, gene por gene. Uma maneira muito mais acessível e conceitualmente satisfatória de pensar sobre a biologia do câncer é considerar as propriedades fenotípicas e biológicas comuns das células cancerígenas. Parece que **todos os cânceres apresentam oito mudanças fundamentais na fisiologia das células, que são consideradas as características do câncer.** Essas mudanças são ilustradas na Figura 6.17 e consistem em:

- *Autossuficiência nos sinais de crescimento*
- *Insensibilidade aos sinais inibitórios de crescimento*
- *Alteração do metabolismo celular*
- *Evasão da apoptose*
- *Potencial replicativo ilimitado (imortalidade)*
- *Angiogênese sustentada*
- *Capacidade de invasão e metástase*
- *Evasão da vigilância imune*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 6.17 Oito características do câncer e dois fatores de capacitação (instabilidade genômica e inflamação promotora tumoral). A maior parte das células cancerosas adquire essas propriedades durante seu desenvolvimento, geralmente como resultado de mutações em genes críticos. (De Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144:646, 2011.)

A aquisição das alterações genéticas e epigenéticas que conferem essas características pode ser acelerada pela *inflamação promotora do câncer* e pela *instabilidade genômica*. Estas são consideradas características capacitantes porque promovem a transformação celular e a subsequente progressão tumoral.

As mutações em genes que regulam alguns ou todos esses traços celulares são observadas em todos os cânceres; portanto, essas características constituem a base para a posterior discussão sobre as origens moleculares do câncer. Então, por convenção, os símbolos referentes aos genes estão escritos em itálico, mas os seus produtos proteicos não estão (p. ex., gene *RB* e proteína RB, *TP53* e p53, *MYC* e MYC).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Autossuficiência nos Sinais de Crescimento

A autossuficiência de crescimento que caracteriza as células cancerosas geralmente é fruto de mutações de ganho de função que convertem proto-oncogenes em oncogenes. Os oncogenes codificam proteínas chamadas *oncoproteínas* que promovem o crescimento celular, mesmo na ausência de sinais normais de promoção do crescimento. Para apreciar a forma como os oncogenes geram um crescimento inadequado de células, é útil rever brevemente a sequência de eventos que caracteriza a proliferação celular normal (introduzida no Cap. 1). Em condições fisiológicas, a proliferação celular pode ser facilmente resolvida nas seguintes etapas:

1. Ligação de um fator de crescimento ao seu receptor específico na membrana celular
2. Ativação transitória e limitada do receptor do fator de crescimento, que, por sua vez, ativa várias proteínas transdutoras de sinal no folheto interno da membrana plasmática
3. Transmissão do sinal traduzido através do citosol para o núcleo, por meio dos segundos mensageiros ou por uma cascata de moléculas de transdução de sinal
4. Indução e ativação de fatores reguladores nucleares que iniciam e regulam a transcrição do DNA e a biossíntese de outros componentes celulares que são necessários para a divisão celular, como organelas, componentes da membrana e ribossomos
5. Entrada e progressão da célula no ciclo celular, resultando em divisão celular

Os mecanismos que dotam as células cancerosas de capacidade de proliferar podem ser agrupados de acordo com seu papel na cascata de transdução de sinal induzida pelo fator de crescimento e na regulação do ciclo celular. Na verdade, cada uma das etapas listadas é suscetível à alteração nas células cancerosas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Fatores de Crescimento

Os cânceres podem secretar seus próprios fatores de crescimento ou induzir células estromais a produzir fatores de crescimento no microambiente tumoral. A maioria dos fatores de crescimento solúveis é sintetizada por um tipo de célula e atua em uma célula vizinha para estimular a proliferação (ação parácrina). Normalmente, as células que sintetizam o fator de crescimento não expressam o receptor cognato, impedindo a formação de circuitos de *feedback* positivos dentro da mesma célula. Essa "regra" pode ser quebrada por células cancerígenas de várias maneiras diferentes.

- Algumas células cancerosas adquirem autossuficiência de crescimento por meio da capacidade de sintetizar os mesmos fatores de crescimento aos quais respondem. Por exemplo, muitos glioblastomas secretam o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e expressam o receptor PDGF, e muitos sarcomas secretam tanto o fator de crescimento transformante α (TGF-α) e possuem seu receptor. Os circuitos *(loops)* autócrinos semelhantes são bastante comuns em muitos tipos de câncer.
- Outro mecanismo pelo qual as células cancerosas adquirem autossuficiência de crescimento é pela interação com o estroma. Em alguns casos, as células tumorais enviam sinais para ativar células normais no estroma de sustentação, que por sua vez produzem fatores de crescimento que promovem o crescimento tumoral.

Receptores de Fator de Crescimento

O próximo grupo na sequência da transdução de sinal é o receptor do fator de crescimento. Alguns receptores do fator de crescimento possuem uma atividade intrínseca de tirosina cinase que é ativada pela ligação do fator de crescimento, enquanto outros sinalizam estimulando a atividade das proteínas a jusante. **Muitos dos inúmeros receptores do fator de crescimento funcionam como**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

oncoproteínas quando são mutados ou apresentam superexpressão. Os exemplos mais bem documentados de superexpressão envolvem a família de receptores do fator de crescimento epidérmico (EGF). ERBB1, o receptor de EGF, está superexpresso em 80% dos carcinomas de células escamosas do pulmão, 50% ou mais dos glioblastomas e 80% a 100% dos tumores epiteliais de cabeça e pescoço. Como mencionado anteriormente, o gene que codifica um receptor relacionado, *HER2 (ERBB2)*, está amplificado em aproximadamente 20% dos cânceres de mama e em uma fração menor de adenocarcinomas do pulmão, ovário, estômago e glândulas salivares. Esses tumores são extremamente sensíveis aos efeitos mitogênicos de pequenas quantidades de fatores de crescimento. A importância do HER2 na patogenia dos cânceres de mama é ilustrada dramaticamente pelo benefício clínico derivado do bloqueio do domínio extracelular deste receptor com anticorpos anti-HER2, um excelente exemplo de medicamento "da bancada laboratorial à beira do leito". Em outros casos, a atividade da tirosina cinase é estimulada por mutações pontuais ou *indels*[*] que levam a mudanças sutis, mas funcionalmente importantes na estrutura proteica, ou rearranjos de genes que criam genes de fusão que codificam receptores quiméricos. Em cada um desses casos, os receptores mutados são constitutivamente ativos, fornecendo sinais mitogênicos para as células mesmo na ausência de fatores de crescimento. Esses tipos de mutações são mais comuns nas leucemias, linfomas e certas formas de sarcoma.

Proteínas Transdutoras de Sinal a Jusante (*Downstream*)

As células cancerosas geralmente adquirem autonomia de crescimento como resultado de mutações em genes que codificam os componentes das vias de sinalização a jusante (*downstream*) dos receptores do fator de crescimento. As proteínas de sinalização que acoplam receptores do fator de crescimento aos seus alvos nucleares são ativadas pela ligação do ligante aos receptores do fator de crescimento. Os sinais são transmitidos ao núcleo através de várias moléculas de transdução de sinal. Duas oncoproteínas importantes na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

categoria de moléculas de sinalização são RAS e ABL. Cada um deles é discutido brevemente a seguir.

RAS

O *RAS* é o oncogene mutado mais comum em tumores humanos. Aproximadamente 30% de todos os tumores humanos contêm o gene *RAS* mutado, e a frequência é ainda maior em alguns cânceres específicos (p. ex., adenocarcinoma pancreático). RAS é membro de uma família de pequenas proteínas G que se liga a nucleotídeos de guanosina (trifosfato de guanosina [GTP] e difosfato de guanosina [GDP]). A sinalização pela proteína RAS envolve as seguintes etapas sequenciais:

- *Normalmente, a RAS oscila entre um estado de transmissão de sinal excitado e um estado quiescente.* A proteína RAS está inativa quando ligada a GDP; a estimulação de células por fatores de crescimento, como EGF e PDGF, leva à troca do GDP por GTP e subsequentes alterações conformacionais que geram a RAS ativa (Fig. 6.18). No entanto, este estado de sinalização de excitação é de curta duração, porque a atividade intrínseca da guanosina trifosfatase (GTPase) da RAS hidrolisa GTP para GDP, liberando um grupo de fosfato e retornando a proteína para o estado quiescente ligado à GDP. A atividade GTPase da RAS ativada é drasticamente amplificada por uma família de proteínas ativadoras de GTPase (GAPs), que atuam como freios moleculares que impedem a ativação descontrolada da RAS, favorecendo a hidrólise de GTP para GDP.
- *A RAS ativada estimula os reguladores a jusante (downstream) da proliferação por várias vias interligadas que convergem para o núcleo e alteram a expressão de genes que regulam o crescimento, como o MYC*. Embora os detalhes das cascatas de sinalização (alguns deles estão ilustrados na Fig. 6.18) a jusante (*downstream*) da RAS não são discutidos aqui, um ponto importante a ser ressaltado é que a ativação mutacional desses intermediários de sinalização mimetiza os efeitos promotores de crescimento

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da RAS ativada. Por exemplo, BRAF, que se encontra na chamada “via RAF/ERK/MAP cinase”, está mutado em mais de 60% dos melanomas e está associado à proliferação celular desregulada. Mutações do fosfatidilinositol 3-cinase (PI3 cinase) na via PI3K/AKT também ocorrem com frequência em alguns tipos de tumores, com consequências similares.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

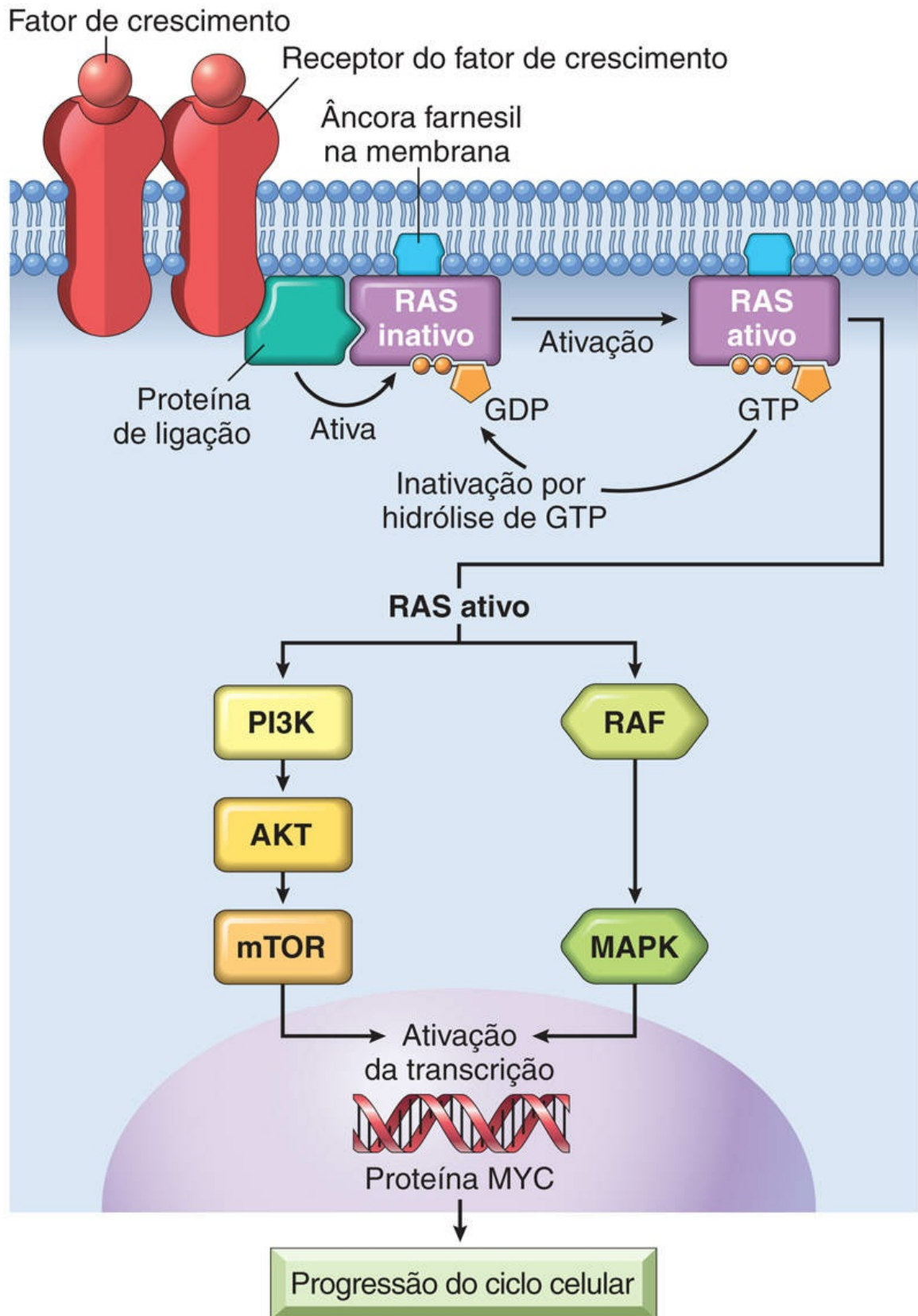



FIGURA 6.18 Modelo de ação de RAS. Quando uma célula normal é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estimulada através de um receptor do fator de crescimento, RAS inativo (ligado à GDP) é ativado para o estado ligado à GTP. RAS ativada tranduz os sinais de proliferação para o núcleo por meio de duas vias: a chamada "via RAF/ERK/MAP cinase" e a via PI3 cinase/AKT. *GDP*, guanosina difosfato; *GTP*, guanosina trifosfato; *MAP*, proteína ativada por mitógeno; *PI3*, fosfatidilinositol-3.

A proteína RAS mais comumente é ativada por mutações pontuais em resíduos de aminoácidos que estão dentro da bolsa de ligação à GTP ou na região enzimática que realiza a hidrólise de GTP. Ambos os tipos de mutações interferem na quebra de GTP, o que é essencial para inativar a RAS. Portanto, a RAS está presa à sua forma ativada, ligada a GTP, e a célula é forçada a um estado de contínua proliferação. Considerando esse cenário, pode-se concluir que as consequências das mutações na proteína RAS são simuladas por mutações com perda de função nas GAPs, com falha na hidrólise de GTP reprimindo as proteínas RAS normais. Na verdade, as mutações incapacitantes da neurofibromina-1 (NF1), uma GAP, estão associadas à síndrome neoplásica hereditária familiar neurofibromatose tipo 1 (Cap. 22) e são um supressor de tumor por excelência. Da mesma forma, outro supressor de tumor importante chamado PTEN é um inibidor negativo da PI3 cinase e frequentemente está mutado nos carcinomas, certas leucemias e outros tipos de câncer também.

ABL

Várias tirosina cinases não associadas a receptores funcionam como moléculas de transdução de sinal. Neste grupo, o *ABL* é o gene mais definido em relação à carcinogênese.

A proto-oncoproteína ABL possui atividade tirosina cinase que é atenuada por domínios reguladores negativos internos. Conforme discutido anteriormente (Fig. 6.14), na leucemia mieloide crônica e certas leucemias agudas, uma parte do gene *ABL* está translocada da sua localização normal no cromossomo 9 para o cromossomo 22, onde se funde com parte do gene da região do *cluster* de ponto de interrupção (*BCR*). Esta fusão de genes codifica uma proteína híbrida BCR-ABL que contém o domínio da tirosina cinase ABL e um domínio BCR que se autoassocia, uma propriedade que desencadeia uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

atividade constitutiva de tirosina cinase. É interessante observar que a proteína BCR-ABL ativa todos os sinais que estão a jusante de RAS (*downstream*), tornando-se um potente estimulador do crescimento celular.

O papel crucial da BCR-ABL no câncer foi confirmado pela intensa resposta clínica de pacientes com leucemia mieloide crônica aos inibidores da BCR-ABL cinase. O protótipo deste tipo de fármaco, o mesilato de imatinib (Gleevec®), reavivou o interesse no projeto de novos medicamentos cujos alvos são as lesões moleculares específicas encontradas em vários cânceres (a chamada "terapia direcionada"). A BCR-ABL também é um exemplo do conceito de *vício do oncogenes*, em que um tumor é profundamente dependente de uma única molécula de sinalização. A formação de genes de fusão *BCR-ABL* é um evento precoce, talvez iniciador, que impulsiona a leucemogênese. O desenvolvimento de leucemia provavelmente requer outras mutações colaboradoras, mas a célula transformada continua a depender de BCR-ABL para sinais que medeiam crescimento e sobrevivência. A sinalização BCR-ABL pode ser vista como uma viga mestra em torno da qual o estado transformado é "construído". Se a viga mestra for removida por inibição da BCR-ABL cinase, a estrutura desmorona. Em vista desse nível de dependência, não é surpreendente que a resistência adquirida dos tumores aos inibidores da BCR-ABL se deva, frequentemente, ao crescimento de um subclone com uma mutação em BCR-ABL que impede a ligação do fármaco à proteína BCR-ABL.

Fatores de Transcrição Nuclear

A consequência final da sinalização através de oncoproteínas, como a RAS ou a ABL, é estimulação inadequada e contínua de fatores de transcrição nucleares que impulsionam a expressão de genes que promovem o crescimento. A autonomia do crescimento pode, portanto, ser uma consequência de mutações que afetam os genes reguladores da transcrição do DNA. Uma série de oncoproteínas, incluindo produtos dos oncogenes *MYC, MYB, JUN, FOS* e *REL*, funciona como fatores de transcrição que regulam a expressão de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

genes que promovem o crescimento, como as ciclinas. Destes, o gene *MYC* está mais comumente envolvido nos tumores humanos.

A desregulação de *MYC* promove a tumorigênese, promovendo simultaneamente a progressão das células através do ciclo celular e aumentando as alterações no metabolismo que auxiliam o crescimento celular. A proteína MYC funciona principalmente ativando a transcrição de outros genes. Os genes ativados pela MYC incluem vários genes que promovem o crescimento, incluindo cinases dependentes de ciclina (*CDKs*), cujos produtos guiam as células para o ciclo celular (discutido em seguida) e os genes que controlam as vias que produzem os substratos de construção (p. ex., aminoácidos, lipídeos, nucleotídeos) que são necessários para o crescimento e a divisão celular. Como mencionado anteriormente (Fig. 6.14), a desregulação de *MYC* resulta de uma translocação (8;14) no linfoma de Burkitt, um tumor altamente agressivo das células B. O gene *MYC* também está amplificado em cânceres de mama, cólon, pulmão e em muitos outros tipos, enquanto os genes *NMYC* e *LMYC* relacionados estão amplificados nos neuroblastomas e câncer de pequenas células de pulmão, respectivamente.

Ciclinas e Cinases Dependentes de Ciclinas

Conforme mencionado no Capítulo 1, os fatores de crescimento traduzem sinais que estimulam a progressão ordenada das células pelas várias fases do ciclo celular, processo pelo qual as células replicam seu DNA em preparação para a divisão celular. Você lembrará que a progressão das células através do ciclo celular é orquestrada por *cinases dependentes ciclinas* (CDKs), que são ativadas pela ligação às ciclinas, assim chamadas devido à natureza cíclica de sua produção e degradação. Os complexos CDK-ciclina fosforilam proteínas-alvo cruciais que conduzem as células adiante pelo ciclo celular. Enquanto as ciclinas estimulam as CDKs, os *inibidores de CDK* (CDKIs), dos quais há muitos, silenciam as CDKs e exercem controle negativo sobre o ciclo celular. A expressão desses inibidores é infrarregulada pelas vias de sinalização mitogênica, promovendo assim a progressão do ciclo celular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Existem dois pontos de controle principais do ciclo celular, um na transição G1/S e o outro na transição G2/M, sendo cada um deles rigorosamente regulado por um equilíbrio entre fatores promotores do crescimento e fatores de supressão do crescimento, bem como por sensores de danos ao DNA (Cap. 1). Se forem ativados, esses sensores de dano ao DNA transmitem sinais que detêm a progressão pelo ciclo celular e, se o dano celular não puder ser reparado, iniciam a apoptose. Uma vez que as células passam pelo ponto de controle G1/S, elas estão empenhadas em passar pela divisão celular. É compreensível, então, que os defeitos no ponto de controle G_1/S sejam particularmente importantes no câncer, pois eles direcionam de forma direta ao aumento da divisão celular. Na verdade, todos os tipos de câncer parecem ter lesões que desativam o ponto de controle G_1/S, fazendo com que as células entrem de forma contínua na fase S. Por razões pouco claras, as lesões variam amplamente em frequência nos tipos de tumores, mas eles se enquadram em duas categorias principais.

- *Mutações de ganho de função envolvendo as ciclinas D e CDK4*. Os eventos que aumentam a expressão da ciclina D ou de CDK4 são eventos comuns na transformação neoplásica. Os genes da ciclina D são superexpressos em muitos tipos de câncer, incluindo aqueles que afetam a mama, o esôfago, o fígado e um subconjunto de linfomas e tumores plasmocitários. A amplificação do gene *CDK4* ocorre em melanomas, sarcomas e glioblastomas. Mutações que afetam as ciclinas B e E e outras CDKs também ocorrem, mas são muito menos frequentes do que aquelas que afetam a ciclina D e a CDK4.
- *Mutações de perda de função envolvendo CDKIs*. As CDKIs frequentemente estão desativadas por mutação ou silenciamento de genes em muitas doenças malignas humanas. Por exemplo, as mutações na linhagem germinativa de *CDKN2A*, um gene que codifica o inibidor de CDK p16, estão presentes em 25% de famílias com propensão ao melanoma, e a supressão ou inativação adquirida de *CDKN2A*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

é observada em 75% de carcinomas pancreáticos, 40 a 70% dos glioblastomas, 50% dos cânceres de esôfago e certas leucemias, e em 20% de carcinomas de pulmão de células não pequenas, sarcomas de tecido mole e cânceres de bexiga urinária.

Uma consideração final importante em uma discussão sobre sinais que promovem o crescimento é que o aumento da produção de oncoproteínas não conduz, por si só, a proliferação sustentada de células cancerígenas. Existem dois mecanismos internos, a senescência celular e a apoptose, que se opõem ao crescimento celular mediado por oncogenes. Conforme discutido mais adiante, os genes que regulam estes dois mecanismos de interrupção devem estar desativados para permitir que a ação dos oncogenes continue sem oposição.

Resumo

Autossuficiência em sinais de crescimento

- *Proto-oncogenes*: genes celulares normais cujos produtos promovem a proliferação celular
- *Oncogenes*: versões mutantes ou superexpressas de proto-oncogenes que funcionam de forma autônoma sem exigência de sinais normais de promoção do crescimento
- As oncoproteínas promovem a proliferação celular descontrolada por meio de vários mecanismos:
    - Expressão independente de estímulo do fator de crescimento e seu receptor, estabelecendo um circuito autócrino de proliferação celular (p. ex., receptor PDGF-PDGF nos tumores cerebrais)
    - Mutações em genes que codificam receptores de fatores de crescimento ou tirosina cinases que induzem a sinalização constitutiva
    - Amplificação de genes da família de receptores EGF,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

como *HER2* no câncer de mama

- Fusão de porções do gene tirosina cinase *ABL* e do gene da proteína *BCR*, criando um gene de fusão BCR-ABL que codifica uma tirosina cinase constitutivamente ativa, em certas leucemias
- Mutações em genes que codificam moléculas de sinalização
- RAS comumente sofrem mutações nos cânceres humanos e normalmente oscilam entre o estado de repouso, quando ligadas à GDP, e o estado GTP ativo; as mutações bloqueiam a hidrólise de GTP para GDP, levando à sinalização descontrolada
- Superprodução ou atividade desregulada de fatores de transcrição
- A translocação do *MYC* em alguns linfomas desencadeia a superexpressão e expressão desregulada de seus genes-alvo que controlam o ciclo e a sobrevivência das células
- Mutações que ativam genes de ciclina ou inativam reguladores negativos das ciclinas e as cinases dependentes de ciclina

- Complexos de ciclinas com CDKs dirigem o ciclo celular por fosforilação de vários substratos e normalmente são controlados por inibidores de CDK. Mutações nos genes que codificam as ciclinas, as CDKs e os inibidores de CDK resultam em progressão descontrolada pelo ciclo celular e são encontradas em uma grande variedade de cânceres, incluindo os melanomas e os cânceres cerebral, pulmonar e pancreático.

Insensibilidade aos Sinais Inibidores do Crescimento

Isaac Newton teorizou que toda ação tem uma reação oposta e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

equivalente. Embora Newton não fosse um biólogo do câncer, sua formulação se aplica ao crescimento celular. **Enquanto os oncogenes codificam proteínas que promovem o crescimento celular, os produtos dos genes supressores de tumor aplicam "freios" à proliferação celular.** A perda de tais genes torna as células refratárias à inibição de crescimento e simula os efeitos promotores de crescimento dos oncogenes. A discussão a seguir descreve os genes supressores de tumor, seus produtos e possíveis mecanismos pelos quais a perda de sua função contribui para o crescimento celular desordenado.

Em princípio, os sinais de anticrescimento podem evitar a proliferação celular por vários mecanismos complementares. O sinal pode fazer com que as células em divisão entrem em G_0 (quiescência), onde permanecem até que sinais externos estimulem sua reentrada no ciclo proliferativo. Alternativamente, as células podem entrar em um grupo pós-mitótico, diferenciado, e perder o potencial de replicação. A senescência não replicativa, descrita anteriormente, é outro mecanismo de escape do crescimento celular sustentado. Como um último esforço, as células podem ser programadas para morte por apoptose. Como veremos, os genes de supressão de tumor têm todos esses "truques" em sua "caixa de ferramentas" projetada para impedir que as células insurgentes se tornem malignas.

RB: Governador do Ciclo Celular

RB, um gene regulador negativo-chave do ciclo celular, é inativado direta ou indiretamente na maioria dos cânceres humanos. O gene do retinoblastoma (*RB*) foi o primeiro gene supressor de tumor a ser descoberto e atualmente é considerado o protótipo desta família de genes associados ao câncer. Assim como acontece com muitos avanços na medicina, a descoberta de genes supressores de tumor foi realizada pelo estudo de uma doença rara – neste caso, o retinoblastoma, um tumor incomum na infância. Aproximadamente 60% dos retinoblastomas são esporádicos e o restante é familiar, sendo a predisposição ao desenvolvimento do tumor transmitida como característica autossômica dominante. Para explicar a ocorrência

******ebook converter DEMO Watermarks*******

esporádica e familiar de um tumor idêntico, Knudson, em 1974, propôs sua famosa hipótese de dois eventos (*two hits*), que em termos moleculares podem ser indicados da seguinte maneira:

- Duas mutações (*hits*) são necessárias para causar o retinoblastoma. Estas mutações envolvem o gene *RB*, que foi mapeado no lócus cromossômico 13q14. Ambos os alelos normais do lócus RB devem ser inativados (por isso, dois *hits*) para o desenvolvimento do retinoblastoma (Fig. 6.19).
- Em casos familiares, as crianças herdam uma cópia defeituosa do gene *RB* na linhagem germinativa; a outra cópia está normal. O retinoblastoma desenvolve-se quando o gene *RB* normal é perdido nos retinoblastos em consequência de mutação somática. Como, nas famílias com retinoblastoma, é necessária apenas uma única mutação na linhagem germinativa para transmitir o risco da doença, o traço apresenta um padrão autossômico dominante.
- Em casos esporádicos, ambos os alelos RB normais se perdem por mutação somática em um dos retinoblastos. O resultado final é o mesmo: uma célula da retina que perdeu ambas as cópias normais do gene *RB* se torna cancerosa.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

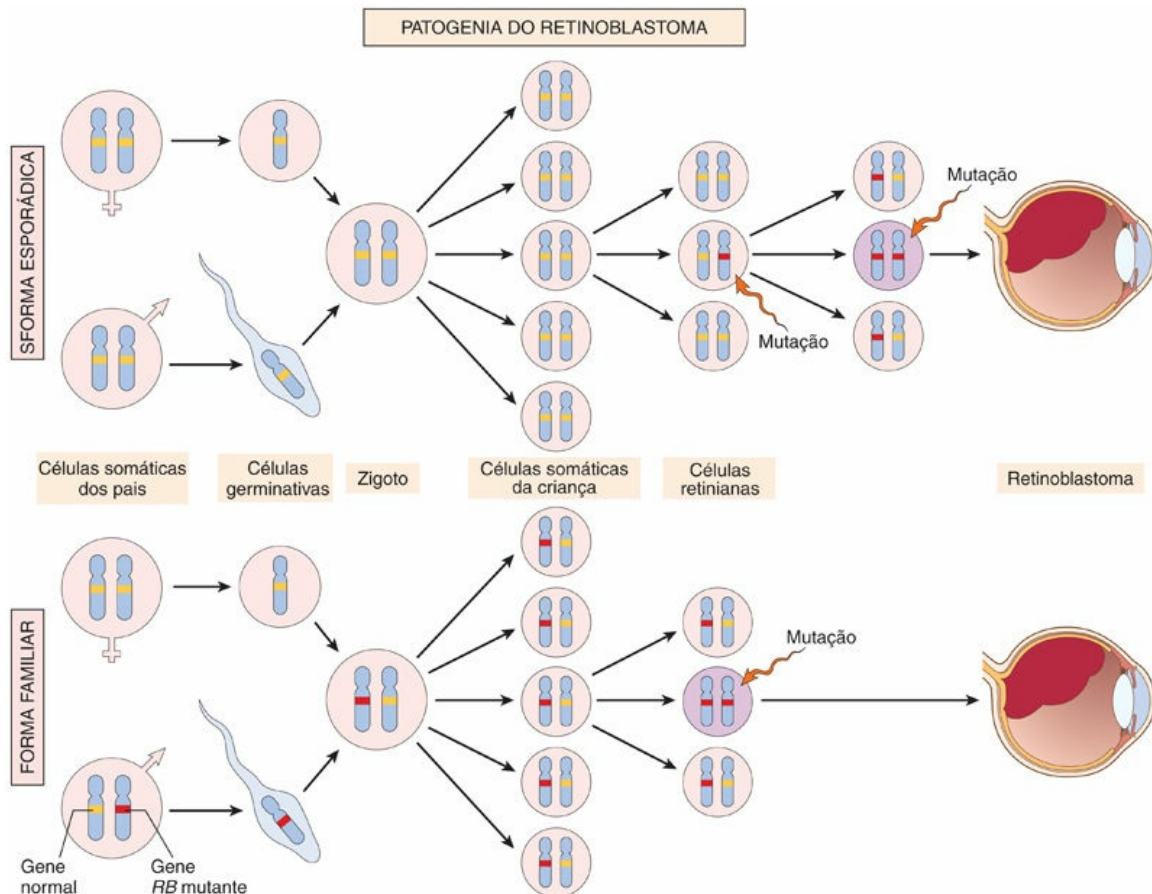



FIGURA 6.19 Patogenia do retinoblastoma. Duas mutações do lócus do cromossomo *RB*, em 13q14, levam à proliferação neoplásica das células retinianas. Na forma esporádica, ambas as mutações no lócus *RB* são adquiridas pelas células retinianas tumorais fundadoras. Na forma familiar, todas as células somáticas herdam um gene *RB* mutante de um pai portador e, assim, somente uma mutação adicional em *RB* nas células retinianas é necessária para a perda de função completa de *RB*.

Conforme descrito anteriormente, é evidente que, embora o risco de desenvolver o retinoblastoma em pacientes com retinoblastoma familiar seja herdado como uma característica dominante, em nível celular, um gene *RB* intacto é tudo o que é necessário para a sua função normal.

Embora a perda de genes *RB* normais tenha sido inicialmente descoberta em retinoblastomas, atualmente, tornou-se evidente que a perda de ambas as cópias normais (bialélica) deste gene é uma característica bastante comum de vários tumores, incluindo o câncer de mama, o câncer de células pequenas do pulmão e o câncer de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

bexiga. Pacientes com retinoblastoma familiar também estão sob grande risco para o desenvolvimento de osteossarcomas e alguns sarcomas de tecidos moles.

A função da proteína RB é regular o ponto de controle G1/S, o "portal" através do qual as células devem passar antes que a replicação do DNA se inicie. Embora cada fase do circuito do ciclo celular seja monitorada cuidadosamente, a transição de G_1 para S é um ponto de controle extremamente importante no "ajuste" do ciclo celular. Na fase G_1, diversos sinais são integrados para determinar se a célula deve progredir através o ciclo celular, ou sair do ciclo celular e se diferenciar. O produto do gene *RB*, a RB, é uma proteína de ligação ao DNA que serve como um ponto de integração para esses diversos sinais, que, em última análise, atuam alterando o estado de fosforilação da RB. Especificamente, os sinais que promovem a progressão do ciclo celular levam à fosforilação e inativação da RB, enquanto aqueles que bloqueiam a progressão do ciclo celular atuam mantendo RB em um estado hipofosforilado ativo.

Para avaliar este papel crucial da RB no ciclo celular, é útil rever os mecanismos que impõem a transição G_1/S.

- O início da replicação do DNA (fase S) requer a atividade dos complexos de ciclina E/CDK2 e a expressão da ciclina E depende da família de fatores de transcrição E2F. No início de G_1, a proteína RB está em sua forma ativa, ou seja hipofosforilada, e se liga e inibe a família de fatores de transcrição E2F, evitando a transcrição da ciclina E. A proteína RB hipofosforilada bloqueia a transcrição mediada por E2F pelo menos de duas maneiras (Fig. 6.20). Primeiro, sequestra a E2F, impedindo que ela interaja com outros ativadores da transcrição. Em segundo lugar, a RB recruta proteínas de remodelação de cromatina, como a histona desacetilases e a histona metiltransferases, que se ligam aos promotores de genes que respondem a E2F, como a ciclina E. Essas enzimas modificam a cromatina nos promotores para tornar o DNA insensível aos fatores de transcrição.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Esta situação é alterada na sinalização mitogênica. A sinalização do fator de crescimento leva à expressão da ciclina D e à ativação dos complexos de ciclina D-CDK4/6. O nível de atividade de ciclina D-CDK4/6 é modulado por antagonistas como p16, que por si só está sujeito a regulação por inibidores de crescimento como TGF-β que servem para estabelecer um limiar para respostas mitogênicas. Se o estímulo for suficientemente forte, os complexos de ciclina D-CDK4/6 fosforilam a RB, inativando-a e liberando E2F para induzir genes-alvo, como a ciclina E. O complexo ciclina E/CDK, então estimulam a replicação do DNA e a progressão através do ciclo celular. Quando as células entram na fase S, elas estão empenhadas em se dividir sem estimulação adicional por fator de crescimento. Durante a fase M seguinte, os grupos fosfato são removidos da RB por fosfatases celulares, regenerando a forma hipofosforilada de RB.
- E2F não é o único alvo de RB. A proteína RB é versátil e se liga a vários outros fatores de transcrição que regulam a diferenciação celular. Por exemplo, RB estimula fatores de transcrição específicos de miócitos, adipócitos, melanócitos e macrófagos. Assim, a via RB acopla-se ao controle da progressão do ciclo celular em G_1 com diferenciação, o que pode explicar como a diferenciação está associada à saída do ciclo celular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

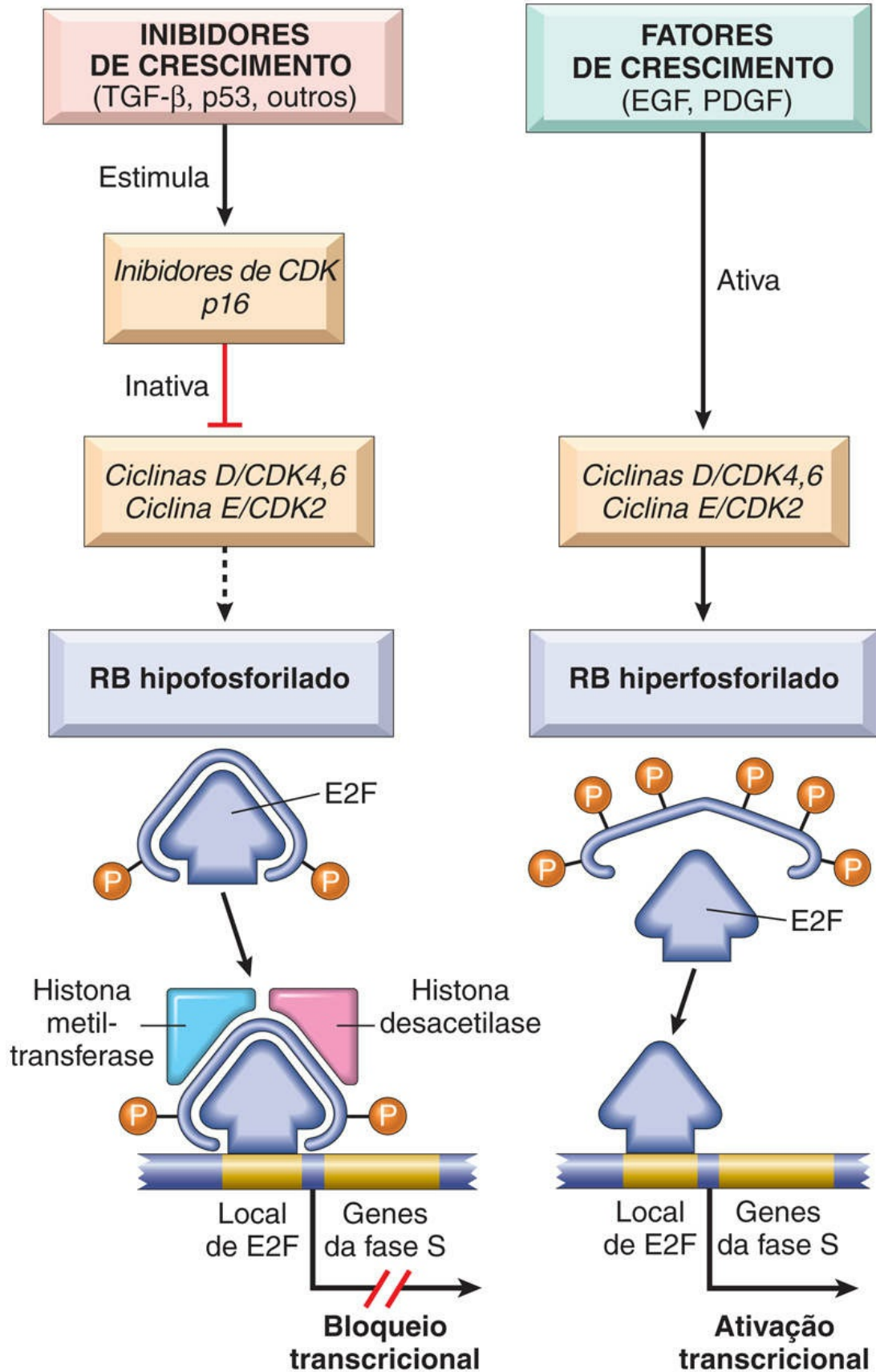



FIGURA 6.20 O papel da RB na regulação do ponto de controle G1-S do ciclo celular. A RB hipofosforilada no complexo com os fatores de transcrição E2F liga-se ao DNA, recruta fatores de remodelamento da cromatina (histona desacetilases e histona metiltransferases) e inibe a transcrição de genes cujos produtos são necessários para a fase S do ciclo celular. Quando a RB é fosforilada pelos complexos de ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 e ciclina E-CDK2, ela libera o E2F. Este último, em seguida, ativa então a transcrição dos genes da fase S. A fosforilação de RB é inibida por CDKIs porque elas inativam os complexos de ciclina CDK. Praticamente todas as células cancerosas mostram desregulação do ponto de controle G1-S como resultado de mutação em um dos quatro genes que regulam a fosforilação da RB; esses genes são a *RB*, a *CDK4*, a *ciclina D* e a *CDKN2A* [p16]. *EGF*, fator de crescimento epidérmico; *PDGF*, fator de crescimento derivado de plaquetas.

Levando em consideração a importância da RB no controle do ciclo celular, uma questão interessante é a razão pela qual o gene *RB* não está mutado em todos os cânceres. Na verdade, mutações em outros genes que controlam a fosforilação de RB podem simular o efeito da perda de *RB* e são comumente encontradas em muitos tipos de câncer que apresentam genes *RB* normais. Por exemplo, a ativação mutacional de CDK4 e a superexpressão da ciclina D favorecem a proliferação celular, facilitando a fosforilação e inativação da RB. De fato, a ciclina D é superexpressa em muitos tumores devido à amplificação ou translocação do gene da ciclina D1. A inativação mutacional de genes que codificam CDKIs também pode impulsionar o ciclo celular removendo freios importantes na atividade de ciclina/CDK. Como mencionado anteriormente, o gene *CDKN2A*, que codifica o inibidor CDK p16, é um alvo extremamente comum de deleção ou inativação mutacional em tumores humanos.

Atualmente, aceita-se que a perda do controle normal do ciclo celular é central para a transformação maligna e que pelo menos um dos quatro reguladores-chave do ciclo celular (p16, ciclina D, CDK4, RB) está mutado na maioria dos cânceres humanos. Notavelmente, nos tumores malignos causados por certos vírus oncogênicos (discutidos mais adiante), isso é alcançado através da interação da RB com proteínas virais. Por exemplo, a proteína E7 do papilomavírus humano (HPV) se liga à forma hipofosforilada de RB, impedindo-a de inibir os fatores de transcrição E2F. Assim, a RB fica funcionalmente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

deletada, levando ao crescimento descontrolado.

Resumo

RB: governador do ciclo celular

- Assim como outros genes supressores de tumor, ambas as cópias de *RB* devem estar disfuncionais para que o desenvolvimento do tumor ocorra.
- Nos casos do retinoblastoma familiar, uma cópia defeituosa do gene *RB* está presente na linhagem germinativa, de modo que apenas uma mutação somática adicional é necessária para eliminar completamente a função de *RB*.
- RB exerce efeitos antiproliferativos ao controlar a transição G_1-para-S do ciclo celular. Na sua forma ativa, a RB está hipofosforilada e se liga aos fatores de transcrição E2F. Esta interação evita a transcrição de genes como a ciclina E que são necessários para a replicação do DNA e, portanto, as células permanecem aprisionadas em G_1.
- A sinalização do fator de crescimento leva à expressão de ciclina D, ativação de complexos de ciclina D-CDK4/6, inativação de RB por fosforilação e, portanto, liberação de E2F.
- A perda de controle do ciclo celular é fundamental para a transformação maligna. Quase todos os cânceres apresentam o ponto de controle G_1 desativado devido à mutação do gene *RB* ou genes que afetam a função da RB, como ciclina D, CDK4 e CDKIs.
- Muitos vírus de DNA oncogênicos, como o HPV, codificam proteínas (p. ex., E7) que se ligam à RB e tornam-na não funcional.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Gene *TP53*: Guardião do Genoma

O gene supressor de tumor codificador da proteína p53, *TP53*, é um dos genes mutados com mais frequência em cânceres humanos. A proteína p53 é um fator de transcrição que impede a transformação neoplásica celular por meio de três mecanismos interconectados: ativação da parada temporária do ciclo celular (denominada *quiescência*), indução da parada permanente do ciclo celular (denominada *senescência*) ou desencadeando a morte celular programada (denominada *apoptose*). Se RB for um "sensor" dos sinais externos, a p53 poderá ser vista como um monitor central do estresse interno, direcionando as células estressadas para uma das três vias descritas.

Vários tipos de estresses disparam as vias de resposta de p53, incluindo anóxia, estímulos pró-crescimento inadequados (p. ex., atividade de MYC ou RAS descontrolada) e dano à integridade do DNA. Pelo controle da resposta ao dano do DNA, a p53 exerce papel central na manutenção da integridade do genoma, descrita a seguir.

Em células saudáveis, não estressadas, a p53 apresenta uma meia-vida curta (20 minutos) devido à sua associação com MDM2, uma proteína que visa a destruição da p53. Quando a célula está estressada, por exemplo, por um insulto ao seu DNA, "sensores" que incluem proteínas cinases, como ATM (ataxia-telangiectasia mutada) são ativados. Esses complexos ativados catalisam modificações pós-translacionais em p53, que se dissociam da MDM2 e aumentam sua meia-vida e a sua capacidade de impulsionar a transcrição dos genes-alvo. Foram encontradas centenas de genes cuja transcrição é desencadeada por p53. Esses genes suprimem a transformação neoplásica por três mecanismos:

- *A parada do ciclo celular mediada por p53 pode ser considerada a resposta primordial ao dano ao DNA* (Fig. 6.21). Ocorre tardiamente na fase G_1 e é causada, principalmente, pela transcrição dependente de p53 do gene de CDKI, *CDKN1A* (*p21*). A proteína p21, como descrito anteriormente, inibe os complexos ciclina-CDK e evita a fosforilação da proteína RB,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

interrompendo assim as células na fase G_1. Essa pausa no ciclo celular é bem-vinda, por dar às células "tempo para respirar" a fim de reparar o dano ao DNA. A proteína p53 também induz a expressão dos genes de reparo do dano ao DNA. Se o reparo ao dano do DNA for bem-sucedido, a p53 faz a regulação da transcrição de MDM2, levando à destruição da p53 e aliviando o bloqueio do ciclo celular. Se não for possível reparar o dano, a célula pode entrar em senescência induzida por p53 ou sofrer apoptose direcionada por p53.

- *Senescência induzida por p53 é a forma de interrupção permanente do ciclo celular* caracterizada por alterações específicas de morfologia e expressão genética que a diferenciam da interrupção reversível do ciclo celular ou da quiescência. A senescência requer a ativação de p53 e/ou de Rb ou da expressão de seus mediadores, como as CDKIs. Os mecanismos de senescência não são claros, mas parecem envolver alterações globais da cromatina, as quais alteram de maneira drástica e permanente a sua expressão gênica.
- *Apoptose induzida por p53 de células com dano irreversível ao DNA é o mecanismo protetor final contra a transformação neoplásica.* É mediada por regulação de vários genes pró-apoptóticos, como *BAX* e *PUMA* (descritos posteriormente).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

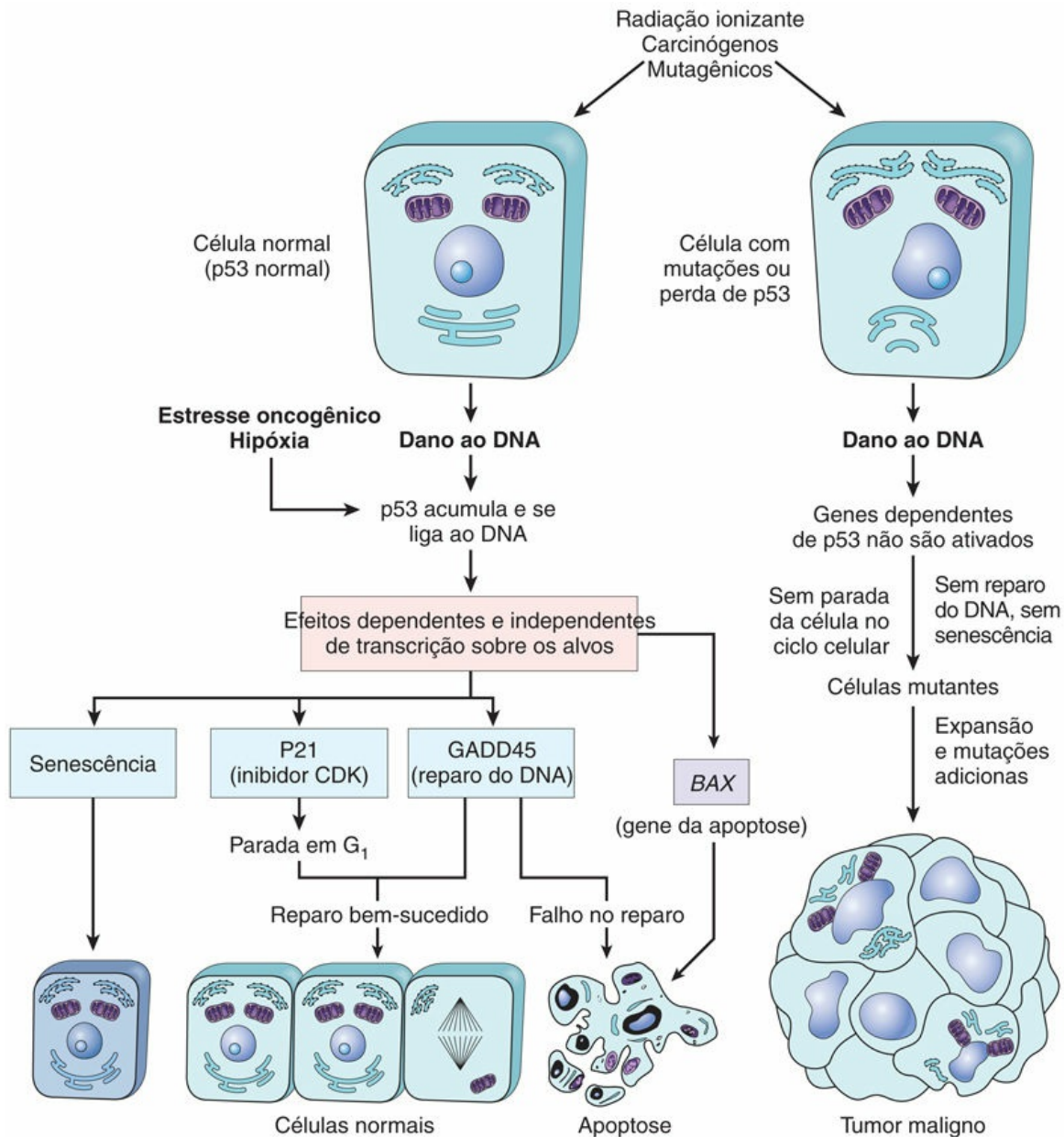



FIGURA 6.21 O papel da p53 na manutenção da integridade do genoma. A ativação da p53 normal por agentes que causam dano ao DNA ou por hipóxia leva à interrupção do ciclo celular em G_1 e indução de reparo do DNA, por regulação crescente transcricional do inibidor de cinase dependente de ciclina *CDKN1A* (p21) e dos genes da *GADD45*. O reparo bem-sucedido do DNA permite às células prosseguir no ciclo celular; se o reparo do DNA falhar, a p53 deflagra a apoptose ou senescência. Nas células com perda ou mutações de *TP53*, o dano ao DNA não induz a interrupção do ciclo celular ou reparo do DNA, e as células geneticamente danificadas proliferam, dando origem eventualmente a neoplasias malignas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Para resumir, a p53 é ativada por estresses, como o dano ao DNA, e auxilia no reparo do DNA causando a interrupção de G_1 e induzindo a expressão de genes de reparo do DNA. Uma célula com DNA danificado sem possibilidade de ser reparado é direcionada por p53 a entrar em senescência ou sofrer apoptose (Fig. 6.21). Em face dessas atividades, chama-se p53 corretamente de "guardião do genoma". Com a perda da função normal de p53, o dano ao DNA não é reparado, as mutações se tornam fixas nas células em divisão e a célula entra em uma via de mão única que leva à transformação maligna.

Confirmando a importância de *TP53* no controle da carcinogênese, mais de 70% dos cânceres humanos apresentam um defeito nesse gene, e as demais neoplasias malignas apresentam defeitos em genes a montante ou a jusante de *TP53*. As perdas bialélicas do gene *TP53* são encontradas em praticamente todos os tipos de câncer, incluindo carcinomas de pulmão, cólon e mama – as três principais causas de morte por câncer. Na maioria dos casos, as mutações que afetam ambos os alelos *TP53* são adquiridas nas células somáticas. Em outros tumores, como certos sarcomas, o gene *TP53* está intacto, mas a função de p53 está perdida por causa da amplificação e superexpressão do gene *MDM2*, que codifica um potente inibidor de p53. Menos comumente, alguns pacientes herdam um alelo *TP53* mutante; a doença resultante é chamada *síndrome de Li-Fraumeni*. Como ocorre no caso do retinoblastoma familiar, a herança de um alelo *TP53* mutante predispõe os indivíduos afetados a desenvolverem tumores malignos porque é necessária somente uma mutação (*hit*) adicional para inativar o segundo alelo normal. Os pacientes com síndrome de Li-Fraumeni apresentam uma chance 25 vezes maior de desenvolver tumores malignos por volta dos 50 anos de idade, quando comparados à população em geral. Ao contrário dos tumores que se desenvolvem em pacientes que herdaram um alelo *RB* mutante, o espectro de tumores que se desenvolvem em pacientes com síndrome de Li-Fraumeni é muito mais variado; os tipos mais comuns são sarcomas, câncer de mama, leucemia, tumores cerebrais e carcinomas do córtex da suprarrenal. Comparados às pessoas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

diagnosticadas com tumores esporádicos, os pacientes com síndrome de Li-Fraumeni desenvolvem tumores em idade mais jovem e podem desenvolver múltiplos tumores primários.

Como ocorre com a proteína RB, a p53 normal também pode se tornar não funcional por ação de certos vírus de DNA. As proteínas codificadas por HPVs oncogênicos, certos poliomavírus e vírus da hepatite B se ligam à p53 normal e anulam sua função protetora. Assim, os vírus de DNA podem subverter dois dos supressores tumorais mais conhecidos, RB e p53.

Resumo

TP53: guardião do genoma

- O gene *TP53* codifica a proteína p53, o monitor central do estresse na célula, que pode ser ativada por anóxia, sinalização inadequada por oncogene ou dano ao DNA. A p53 ativada controla a expressão e a atividade dos genes envolvidos na parada do ciclo celular, reparo do DNA, senescência e apoptose.
- O dano ao DNA leva à ativação de p53 por fosforilação. A p53 ativada impulsiona a transcrição de CDKN1A (p21), que impede a fosforilação de RB, causando, portanto, um bloqueio de G_1-S no ciclo celular. Essa pausa permite que as células reparem o dano ao DNA.
- Se o reparo do DNA não for possível, p53 induz senescência ou apoptose celular.
- Dos tumores humanos, 70% demonstram perda bialélica de *TP53*. Os pacientes com a rara síndrome de Li-Fraumeni herdam uma cópia defeituosa de *TP53* na linhagem germinativa, de forma que somente uma mutação é necessária para a perda da função normal de p53. Na síndrome de Li-Fraumeni, os pacientes são propensos a desenvolver uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ampla variedade de tumores.

- Como ocorre com a proteína RB, a p53 pode ser incapacitada pela ligação a proteínas codificadas por vírus de DNA oncogênicos, como o HPV.

Via do Fator de Crescimento Transformante-β

Embora muito se saiba sobre o circuito que aplica freios ao ciclo celular, as moléculas que transmitem sinais antiproliferativos às células ainda não foram tão bem caracterizadas. O TGF-β, mais conhecido, é um membro da família dos fatores de crescimento diméricos, que inclui as proteínas morfogenéticas ósseas e as ativinas. Na maioria das células epiteliais, endoteliais e hematopoéticas normais, o TGF-β age como um potente inibidor da proliferação. Regula os processos celulares por meio da ligação a um complexo composto por receptores de TGF-β I e II. A dimerização do receptor, à união com um ligante, leva a uma cascata de eventos que resulta na ativação transcricional de CDKIs com atividade supressora do crescimento, bem como à repressão dos genes promotores de crescimento, como *MYC* e *CDK4*.

Em muitas formas de câncer, os efeitos inibidores de crescimento das vias do TGF-β são prejudicados por mutações que afetam a sinalização de TGF-β. Essas mutações podem alterar o receptor de TGF-β tipo II ou as moléculas SMAD que servem para transduzir sinais antiproliferativos do receptor para o núcleo. Mutações que afetam o receptor tipo II são encontradas nos cânceres de cólon, estômago e endométrio. A inativação mutacional de SMAD4, uma das 10 proteínas que, sabidamente, estão envolvidas na sinalização de TGF-β, é comum nos cânceres pancreáticos. Em muitos cânceres, porém, a perda do controle de crescimento, mediada por TGF-β, ocorre em um nível a jusante (*downstream*) da via de sinalização central, por exemplo, perda de p21 e/ou da expressão persistente de *MYC*. Essas células tumorais podem então usar outros elementos do programa induzido por TGF-β, incluindo supressão do sistema imune

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ou promoção da angiogênese para facilitar a progressão do tumor. Assim, TGF-β pode funcionar para impedir ou promover o crescimento tumoral, dependendo do estado dos outros genes na célula. De fato, em muitos tumores em estádio terminal, a sinalização de TGF-β ativa a transição epitelial para mesenquimal (TEM), um processo que promove migração, invasão e metástase, conforme descrito posteriormente.

Inibição de Contato, NF2 e APC

Quando as células não transformadas crescem em culturas laboratoriais, elas proliferam até serem inibidas por meio do contato de uma célula com a outra. As células não transformadas param de proliferar uma vez que formam monocamadas confluentes. Os mecanismos que governam a inibição de contato só atualmente estão sendo descobertos. Os contatos célula-célula, em muitos tecidos, são mediados por interações homodiméricas entre proteínas transmembrana chamadas *caderinas*. A E-caderina (E de *epitelial*) é mediadora do contato célula-célula nas camadas epiteliais. Dois mecanismos foram propostos para explicar como a E-caderina mantém a inibição de contato.

- Um mecanismo é mediado pelo gene supressor de tumor *NF2*. Seu produto, a neurofibromina-2, mais comumente chamado *merlina*, atua a jusante da E-caderina em uma via de sinalização que ajuda a manter a inibição de contato. A perda homozigótica de *NF2* é conhecida por causar certos tumores neurais, e as mutações da linhagem germinativa de *NF2* estão associadas a uma condição hereditária propensa a tumores, chamada *neurofibromatose tipo 2*.
- Um segundo mecanismo pelo qual a E-caderina pode regular a inibição de contato envolve sua capacidade de se ligar à β-catenina, outra proteína de sinalização. A β-catenina é um componente essencial da via de sinalização WNT (descrita a seguir), que possui funções amplas, mas ainda incompletamente compreendidas na regulação da morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

e organização de estruturas de revestimento de células epiteliais, como o intestino.

Outro indício para o importante papel da E-caderina e β-catenina no câncer epitelial é observada na doença hereditária rara, a *polipose adenomatosa colônica* (APC). Este distúrbio é caracterizado pelo desenvolvimento de numerosos pólipos adenomatosos no cólon que apresentam uma alta incidência de transformação em cânceres colônicos. Os pólipos mostram consistentemente a perda de um gene supressor de tumor chamado *APC* (que nomeia a doença), que exerce efeitos antiproliferativos de maneira incomum. O *APC* codifica uma proteína citoplasmática cuja função dominante é promover a degradação da β-catenina, que possui várias funções. Além da ligação a E-caderina, a β-catenina também é um componente-chave da via de sinalização WNT (ilustrada na Fig. 6.22). Os WNTs são fatores solúveis que se ligam aos receptores WNT, que por sua vez transmitem sinais que impedem a degradação mediada por APC da β-catenina, permitindo sua translocação para o núcleo, onde atua como um ativador transcricional. Em células quiescentes que não foram expostas ao WNT, a β-catenina citoplasmática é degradada por um *complexo de destruição*, do qual a APC é parte integrante. Com a perda de APC (p. ex., nos cânceres de cólon), a degradação de β-catenina é evitada e a resposta de sinalização de WNT é ativada de maneira inadequada mesmo na ausência de fatores de WNT. No epitélio do cólon, isso leva ao aumento da transcrição de genes que promovem o crescimento, como ciclina D1 e *MYC*, bem como reguladores transcricionais, como TWIST e SLUG, que reprimem a expressão de E-caderina e, portanto, reduzem a inibição de contato.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

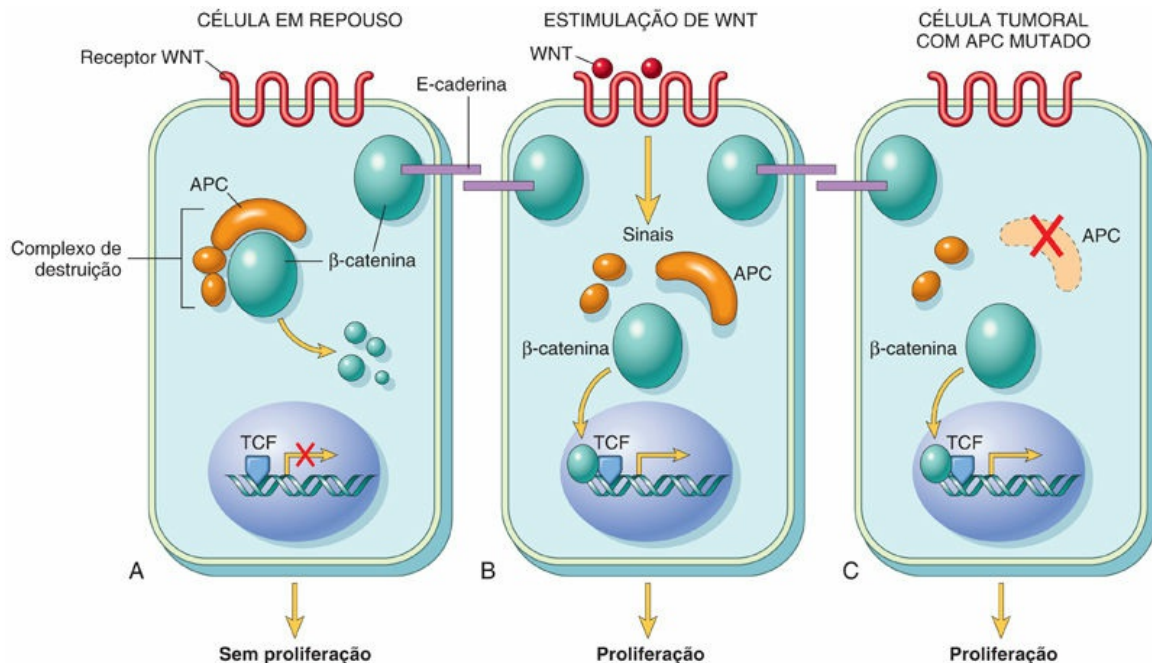



FIGURA 6.22 O papel da APC na regulação da estabilidade e função da β-catenina. A APC e a β-catenina são componentes da via de sinalização WNT. (A) Nas células em repouso (não expostas à WNT), a β-catenina forma um complexo macromolecular que contém a proteína APC. Esse complexo leva à destruição da β-catenina, e os níveis intracelulares de β-catenina são baixos. (B) Quando as células são estimuladas por moléculas de WNT secretadas, o complexo de destruição é desativado, a degradação da β-catenina não ocorre e os níveis citoplasmáticos aumentam. A β-catenina transloca-se para o núcleo, onde se liga ao TCF, um fator de transcrição que ativa vários genes envolvidos no ciclo celular. (C) Quando a APC sofre mutação ou está ausente, não ocorre a destruição da β-catenina. A β-catenina transloca-se para o núcleo e coativa os genes que promovem o ciclo celular, e as células se comportam como se estivessem sob constante estimulação pela via WNT.

O *APC* comporta-se como um típico gene supressor de tumor. Indivíduos nascidos com um alelo tipicamente mutado apresentam centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon ainda adolescentes ou até os 20 anos; esses pólipos exibem a perda do outro alelo *APC*. Quase invariavelmente, um ou mais pólipos sofrem transformação maligna, conforme discutido mais adiante. As mutações de *APC* são observadas em 70% a 80% dos cânceres colônicos esporádicos. Os cânceres colônicos com genes *APC* normais, às vezes, apresentam mutações ativadoras da β-catenina que os tornam refratários à ação degradadora de APC.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

TGF-β, inibição de contato e vias APC-β-catenina

- O TGF-β inibe a proliferação de muitos tipos de células por ativação de genes que inibem o crescimento, como *CDKIs* e supressão de genes que promovem o crescimento, como *MYC* e aqueles que codificam ciclinas.
- A função TGF-β está comprometida em muitos tumores por mutações em seus receptores (cólon, estômago, endométrio) ou por mutação de inativação de genes *SMAD* que traduzem a sinalização de TGF-β (pâncreas).
- A E-caderina mantém a inibição de contato, que é perdida nas células malignas.
- O gene *APC* exerce ações antiproliferativas regulando a destruição da proteína citoplasmática β-catenina. Com a perda do APC, a β-catenina não é destruída e se transloca para o núcleo, onde atua como fator de transcrição promotor de crescimento.
- Na síndrome da polipose adenomatosa familiar, a herança de uma mutação de linhagem germinativa no gene *APC* e perda esporádica do único alelo normal provoca o desenvolvimento de centenas de pólipos colônicos em uma idade jovem. Inevitavelmente, um ou mais desses pólipos evoluem para o câncer colônico. A perda somática de ambos os alelos do gene *APC* é observada em aproximadamente 70% dos cânceres de cólon esporádicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Metabolismo Celular Alterado

Mesmo na presença de oxigênio suficiente, as células cancerosas demonstram uma forma distinta de metabolismo celular caracterizada por altos níveis de absorção de glicose e maior conversão de glicose em lactato (fermentação) através da via glicolítica. Este fenômeno, chamado *efeito Warburg*, e também conhecido como *glicólise aeróbica*, foi reconhecido há muitos anos (de fato, Otto Warburg recebeu o Prêmio Nobel em 1931 por sua descoberta). Clinicamente, a "fome por glicose" dos tumores é usada para visualizar tumores através da tomografia por emissão de pósitrons (PET), em que se injeta nos pacientes uma solução à base de ^{18}F-fluorodesoxiglicose, um derivado não metabolizável de glicose que é preferencialmente absorvido pelas células tumorais. A maioria dos tumores é PET-positiva, e os que crescem rapidamente são marcadamente positivos.

A descoberta de Warburg foi largamente negligenciada por muitos anos, mas, na última década, o metabolismo tornou-se uma das áreas mais ativas da pesquisa sobre o câncer. As vias metabólicas (como as vias de sinalização) em células normais e cancerosas ainda estão sendo elucidadas e os detalhes são complexos, mas na essência do efeito Warburg encontra-se uma questão simples: por que é vantajoso para uma célula cancerosa contar aparentemente com uma glicólise ineficiente (que gera duas moléculas de ATP por molécula de glicose) em vez da fosforilação oxidativa (que gera até 36 moléculas de ATP por molécula de glicose)? Ao ponderar esta questão, é importante reconhecer que as células normais que proliferam rapidamente, como os tecidos embrionários e os linfócitos, durante as respostas imunes, também dependem da fermentação aeróbica. Assim, "o metabolismo de Warburg" não é especifico do câncer, mas é uma propriedade geral de células em crescimento que se torna "fixa" nas células cancerígenas.

A resposta a este enigma é simples: **a glicólise aeróbica fornece às células tumorais, que se dividem rapidamente, os intermediários metabólicos necessários para a síntese de componentes celulares,**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

enquanto a fosforilação oxidativa mitocondrial não. A razão pela qual as células em crescimento "confiam" na glicólise aeróbica torna-se facilmente perceptível quando se considera que uma célula em crescimento tem uma estrita necessidade biossintética; ela deve duplicar todos os seus componentes celulares – DNA, RNA, proteínas, lipídeos e organelas – antes de poder dividir e produzir duas células filhas. Enquanto a fosforilação oxidativa produz ATP abundante, não consegue produzir quaisquer grupamentos de carbono que possam ser usados para construir os componentes celulares necessários para o crescimento (proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos). Mesmo as células que não estão crescendo ativamente devem desviar alguns intermediários metabólicos, a partir da fosforilação oxidativa, para sintetizar macromoléculas que são necessárias para a manutenção celular.

Em contrapartida, nas células que crescem ativamente, apenas uma pequena fração da glicose celular é desviada através da via da fosforilação oxidativa, de modo que, em média, cada molécula de glicose metabolizada produz aproximadamente quatro moléculas de ATP. Presumivelmente, esse equilíbrio (fortemente tendencioso à fermentação aeróbica, com um pouco de fosforilação oxidativa) atinge um "ponto ideal" metabólico que é ótimo para o crescimento. Conclui-se que as células em crescimento dependem do metabolismo mitocondrial. No entanto, uma função importante das mitocôndrias nas células em crescimento não é gerar ATP, mas realizar reações que geram intermediários metabólicos que podem ser desviados e utilizados como precursores na síntese de blocos (substratos) para a construção celular. Por exemplo, a biossíntese de lipídeos requer acetil-CoA, e este é amplamente sintetizado nas células em crescimento a partir de intermediários, tais como o citratos que são gerados nas mitocôndrias.

Assim, como esta profunda reprogramação do metabolismo, o efeito Warburg, é desencadeada nas células normais e malignas em crescimento? Como pode ser pressuposto, **a reprogramação metabólica é produzida por cascatas de sinalização a jusante dos receptores de fatores de crescimento, as mesmas vias que estão**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desreguladas por mutações em oncogenes e genes supressores de tumor nos cânceres. Desse modo, enquanto nas células normais que se dividem rapidamente a glicólise aeróbia cessa quando o tecido não está em crescimento, nas células cancerosas essa reprogramação persiste devido à ação dos oncogenes e à perda da função dos genes supressores de tumor. Alguns dos pontos importantes da conversa cruzada entre os fatores de sinalização pró-crescimento e metabolismo celular são mostrados na Figura 6.23 e incluem:

- *Sinalização do receptor do fator de crescimento*. Além de transmitir sinais de crescimento para o núcleo, os sinais dos receptores do fator de crescimento também influenciam o metabolismo, aumentando a captação de glicose e inibição da atividade da piruvato cinase, que catalisa o último passo na via glicolítica, a conversão de fosfoenolpiruvato em piruvato. Isso cria um efeito de represamento que leva ao acúmulo de intermediários glicolíticos a montante, que são conduzidos para síntese de DNA, RNA e proteína.
- *Sinalização RAS.* Os sinais a jusante do RAS regulam positivamente a atividade de transportadores de glicose e de múltiplas enzimas glicolíticas, aumentando assim a glicólise; promovem o desvio de intermediários mitocondriais para vias que conduzem à biossíntese de lipídeos; e estimulam os fatores que são necessários para a síntese proteica.
- *MYC*. Conforme mencionado anteriormente, as vias pró-crescimento aumentam a expressão do fator de transcrição MYC, que conduz a mudanças na expressão gênica que suportam o metabolismo anabólico e o crescimento celular. Entre os genes regulados positivamente pelo MYC estão aqueles para várias enzimas glicolíticas e glutaminase, que é necessária para a utilização mitocondrial da glutamina, uma fonte-chave de grupamentos de carbono necessárias para a biossíntese de blocos de construção celulares.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

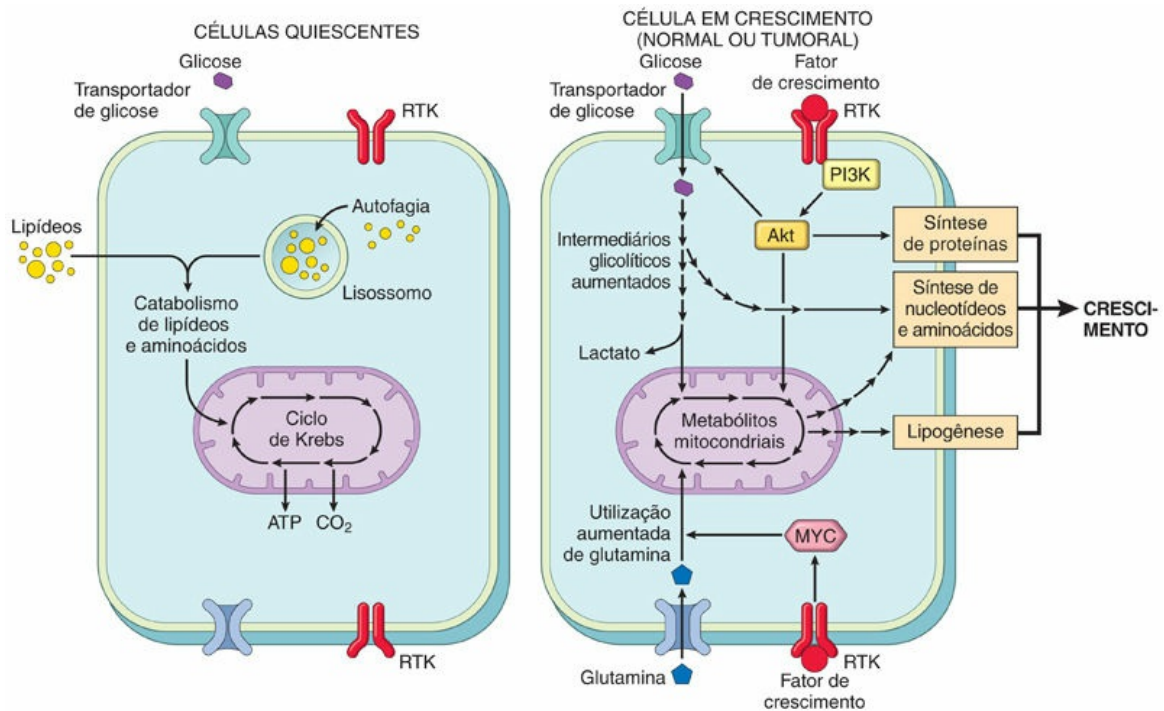



FIGURA 6.23 Metabolismo e crescimento celular. As células quiescentes dependem principalmente do ciclo de Krebs para a produção de ATP; sem energia, a autofagia é induzida a fornecer uma fonte de combustível. Quando estimulados por fatores de crescimento, as células normais aumentam significativamente a absorção de glicose e glutamina, que fornecem fontes de carbono para síntese de nucleotídeos, proteínas e lipídeos. Nos cânceres, as mutações oncogênicas que envolvem as vias de sinalização do fator de crescimento e outros fatores-chave, como o MYC, desregulam essas vias metabólicas, uma alteração conhecida como *efeito Warburg*.

O outro lado da moeda é que os supressores de tumor muitas vezes inibem as vias metabólicas que sustentam o crescimento. Já discutimos o efeito de "frenagem" dos supressores de tumor NF1 e PTEN em sinais a jusante dos receptores do fator de crescimento e RAS, permitindo-lhes opor-se ao efeito Warburg. Na verdade, pode ser que muitos (e talvez todos) supressores de tumores que induzem uma parada de crescimento eliminem o efeito Warburg. Por exemplo, p53, possivelmente o supressor de tumor mais importante, suprarregula genes-alvo que coletivamente inibem a absorção de glicose, glicólise, lipogênese e a geração de NADPH (um cofator-chave, necessário para a biossíntese de macromoléculas). Assim, está cada vez mais claro que as funções de muitas oncoproteínas e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

supressores de tumores estão inextricavelmente interligadas com o metabolismo celular.

Além do efeito Warburg, existem dois outros vínculos entre o metabolismo e o câncer que são suficientemente importantes para merecer uma breve menção, autofagia e um conjunto incomum de mutações oncogênicas que levam à geração de *oncometabólitos*, pequenas moléculas que parecem contribuir diretamente para o estado transformado.

Autofagia

A *autofagia* é um estado grave de deficiência de nutrientes no qual as células não apenas interrompem seu crescimento, mas também canibalizam suas próprias organelas, proteínas e membranas como fontes de carbono para produção de energia (Cap. 2). Se essa adaptação falhar, as células morrem. As células tumorais muitas vezes parecem ser capazes de crescer em condições ambientais marginais sem desencadear a autofagia, sugerindo que as vias que induzem a autofagia estão desreguladas. De acordo com isso, vários genes que promovem a autofagia são supressores de tumores. Contudo, se a autofagia for sempre ruim do ponto de vista tumoral, no entanto, continua sendo uma questão de investigação e debate ativo. Por exemplo, em condições de grave privação de nutrientes, as células tumorais podem usar a autofagia para se tornar "adormecidas", um estado de hibernação metabólica que permite que as células sobrevivam a tempos difíceis por longos períodos. Acredita-se que tais células sejam resistentes a terapias que eliminam as células que se dividem ativamente e, portanto, podem ser responsáveis por falhas terapêuticas. Assim, a autofagia pode ser um evento amigo ou inimigo do tumor, dependendo de como as vias de sinalização que a regulam estão "conectadas" em um determinado tumor.

Oncometabolismo

Outro grupo surpreendente de alterações genéticas descobertas através de estudos de sequenciamento do genoma do tumor são as mutações em enzimas que participam do ciclo de Krebs. Destas, as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mutações na isocitrato desidrogenase (IDH) obtiveram o maior interesse, pois revelaram um novo mecanismo de oncogênese denominado *oncometabolismo* (Fig. 6.24).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

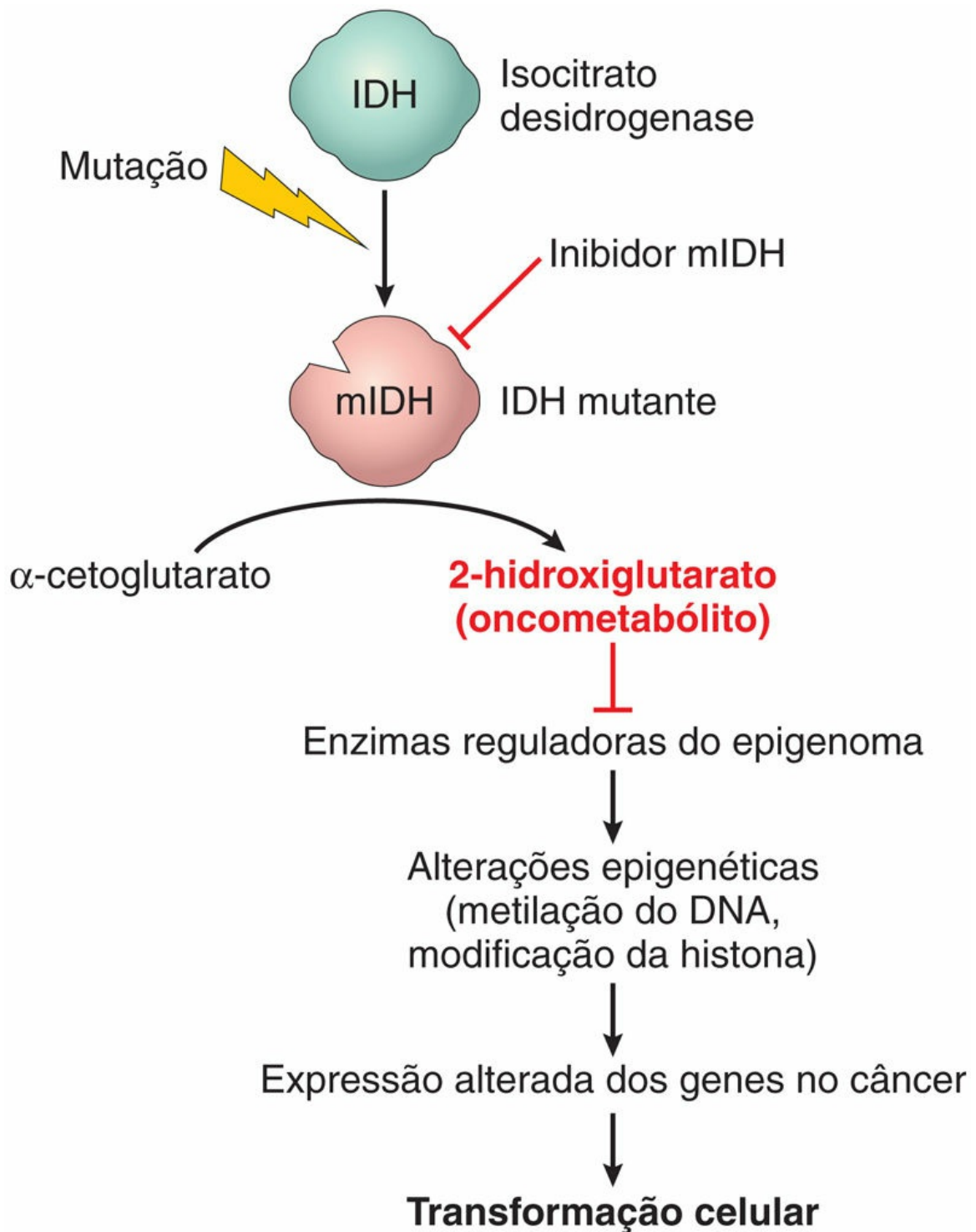



FIGURA 6.24 Proposta da ação da 2-hidroxilglutarato (2-HG) em células do câncer, com isocitrato desidrogenase mutante (mIDH).

As etapas propostas na via oncogênica envolvendo a IDH são as seguintes:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A IDH adquire uma mutação que leva a uma substituição específica de aminoácidos envolvendo resíduos no local ativo da enzima. Como resultado, a proteína mutada perde a sua capacidade de funcionar como uma isocitrato desidrogenase e, em vez disso, adquire uma nova atividade enzimática que catalisa a produção de 2-hidroxiglutarato (2-HG).
- A 2-HG, por sua vez, atua como um inibidor de várias outras enzimas que são membros da família TET, incluindo TET2.
- O TET2 é um dos vários fatores que regulam a metilação do DNA, que você recordará ser uma modificação epigenética que controla a expressão normal do gene e, muitas vezes, está comprometida no câncer. De acordo com o modelo, a perda de atividade de TET2 leva a padrões anormais de metilação do DNA.
- A metilação anormal do DNA, por sua vez, conduz a alteração na expressão de genes associados ao câncer, que atualmente ainda não são conhecidos, que impulsionam a transformação celular e a oncogênese.

Assim, de acordo com este cenário, a IDH mutada atua como uma oncoproteína produzindo 2-HG, sendo considerada um *oncometabólito* prototípico. As mutações oncogênicas da IDH já foram descritas em diversos cânceres, incluindo uma fração considerável de colangiocarcinomas, gliomas, leucemias mieloides agudas e sarcomas. De significância clínica, como as proteínas IDH mutadas apresentam estrutura alterada, foi possível desenvolver medicamentos que inibem a enzima IDH mutada e não a IDH normal. Atualmente, esses medicamentos estão sendo testados em pacientes com câncer e alcançaram respostas terapêuticas encorajadoras. Esta história em desenvolvimento é um exemplo notável de como a compreensão detalhada dos mecanismos oncogênicos pode gerar novos fármacos anticancerígenos.

Resumo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Metabolismo celular alterado

- O metabolismo de Warburg é uma forma de metabolismo pró-crescimento que favorece a glicólise, ao invés da fosforilação oxidativa. É induzido em células normais pela exposição a fatores de crescimento e se torna fixo em células cancerígenas devido à ação de determinadas mutações condutoras.
- Muitas oncoproteínas (RAS, MYC, receptores de fatores de crescimento mutados) induzem ou contribuem para o metabolismo de Warburg, e muitos supressores de tumores (PTEN, NF1, p53) se opõem a ele.
- O estresse pode induzir as células a consumir seus componentes em um processo chamado *autofagia*. As células cancerosas podem acumular mutações para evitar a autofagia, ou podem corromper o processo para fornecer nutrientes para o seu crescimento contínuo e a sua sobrevivência.
- Algumas oncoproteínas, como a IDH mutada, levam à formação de níveis elevados de "oncometabólitos" que alteram o epigenoma, desencadeando alterações na expressão de genes que são oncogênicos.

Evasão da Morte Celular

As células tumorais frequentemente apresentam mutações em genes que regulam a apoptose, tornando as células resistentes à morte celular. Como discutido no Capítulo 2, a apoptose ou "morte celular programada" refere-se ao desmantelamento ordenado das células em "corpos apoptóticos" que são retirados por células vizinhas e fagocitados sem estimular a inflamação. Você deve recordar que existem duas vias que levam à apoptose: a via extrínseca, desencadeada pelos receptores de morte FAS e FAS-ligante; e a via intrínseca (também conhecida como *via mitocondrial*), iniciada por perturbações como perda de fatores de crescimento e danos ao DNA.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As células cancerosas estão sujeitas a uma série de estresses intrínsecos que podem iniciar a apoptose, particularmente o dano ao DNA, mas também os distúrbios metabólicos decorrentes do crescimento desregulado e da hipóxia causada por suprimento sanguíneo insuficiente. Esses estresses são potencializados quando os tumores são tratados com quimioterapia ou radioterapia, que eliminam as células tumorais ativando a via intrínseca da apoptose. Assim, há forte pressão seletiva, tanto antes como durante a terapia, para que as células cancerosas desenvolvam resistência aos estresses intrínsecos que podem induzir a apoptose. Consequentemente, a **evasão da apoptose pelas células cancerosas ocorre principalmente por meio de mutações adquiridas e alterações na expressão gênica que desativam os principais componentes da via intrínseca ou que reajustaram o equilíbrio dos fatores reguladores, de modo a favorecer a sobrevivência celular em face aos estresses intrínsecos** (Fig. 6.25).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

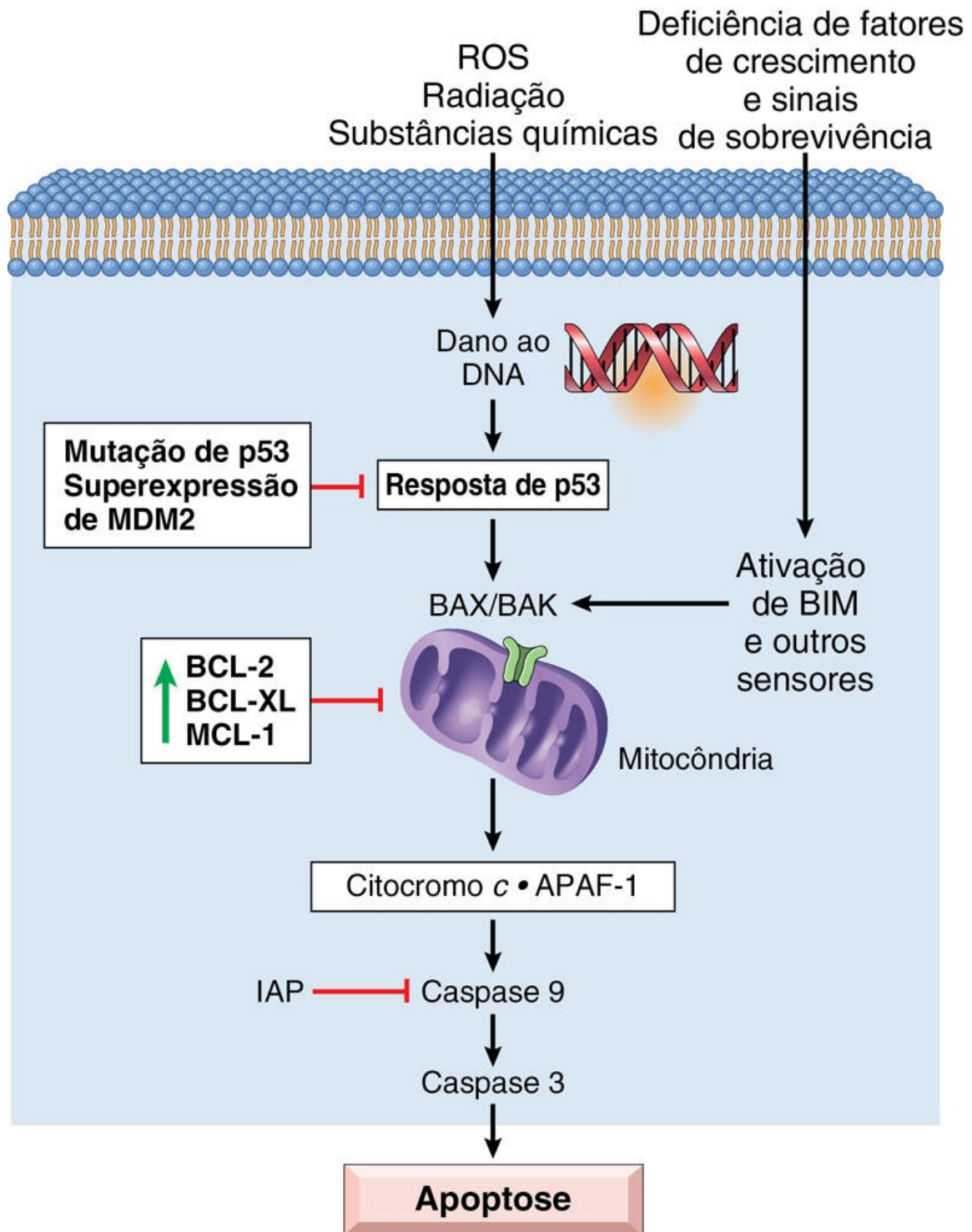



FIGURA 6.25 Via intrínseca da apoptose e principais mecanismos utilizados pelas células tumorais para evadir à morte celular. (**1**) Perda de p53, seja por mutação ou por antagonismo de MDM2. (**2**) Redução da saída do citocromo c das mitocôndrias, como resultado da regulação positiva de fatores antiapoptóticos como BCL2, BCL-XL e MCL-1. *IAP*, inibidor da apoptose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Antes de aprofundar sobre os modos de resistência à apoptose, uma breve revisão da via intrínseca se faz necessária. A ativação desta via leva à permeabilização da membrana externa mitocondrial e à liberação de moléculas, como o citocromo c, que iniciam a apoptose. A integridade da membrana externa mitocondrial é determinada por um delicado equilíbrio entre os membros pró-apoptóticos e antiapoptóticos da família de proteínas BCL2. As proteínas pró-apoptóticas BAX e BAK são necessárias para a apoptose e promovem diretamente a permeabilização mitocondrial. Sua ação é inibida pelos membros antiapoptóticos desta família, que são exemplificados por BCL2, BCL-XL e MCL1. Um terceiro conjunto de proteínas, chamadas "proteínas BH3-*only* (somente)", que incluem BAD, BID e PUMA, altera o equilíbrio entre os membros pró-apoptóticos e antiapoptóticos da família, neutralizando as ações de proteínas antiapoptóticas como BCL2 e BCL-XL, promovendo assim a apoptose. Quando a soma total de todas as proteínas BH3-*only* (somente) expressas "supera" os fatores protetores BCL2/BCL-XL, os fatores pró-apoptóticos BAX e BAK são ativados e formam poros na membrana mitocondrial. Isso permite que o citocromo c mitocondrial escape para o citosol, onde se liga ao APAF-1 e ativa a caspase-9, que por sua vez cliva e ativa caspases executoras, como a caspase-3. Outro grupo de fatores que funciona como reguladores negativos da via intrínseca é conhecido como *inibidores das proteínas da apoptose (IAPs)*, que se ligam à caspase-9 e evitam a apoptose.

Neste contexto, é possível ilustrar os principais mecanismos pelos quais as células cancerosas evadem da apoptose (Fig. 6.25). Estes envolvem principalmente a perda de p53, o componente-chave dos primeiros passos na via intrínseca e o aumento da expressão de membros antiapoptóticos da família BCL2.

- *Perda da função de TP53.* Como já discutido, o *TP53* está comumente mutado em cânceres, quando do diagnóstico, e a frequência de mutações de *TP53* é ainda maior em tumores que recidivam após a terapia. Além da mutação de *TP53*, outras lesões nos cânceres prejudicam indiretamente a função

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de p53, principalmente à amplificação de *MDM2*, que codifica um inibidor de p53. A perda de função de p53 evita a regulação positiva de PUMA, um membro BH3-*only* pró-apoptótico da família BCL2 que é um alvo direto da p53. Como resultado, as células sobrevivem a níveis de dano ao DNA e ao estresse celular que de outra forma resultariam na sua morte.

- *Superexpressão de membros antiapoptóticos da família BCL2*. A superexpressão de BCL2 é um evento comum que protege as células tumorais da apoptose e ocorre através de vários mecanismos. Um dos exemplos mais bem compreendidos é o linfoma do tipo folicular (Cap. 12), um tumor de células B portador de uma translocação característica (14;18) (q32;q21) que funde o gene *BCL2* (localizado em 18q21) ao gene da cadeia pesada de imunoglobulina transcricionalmente ativa (localizado em 14q32). A superabundância resultante de BCL2 protege os linfócitos da apoptose e permite que eles sobrevivam por períodos anormalmente longos, desencadeando um acúmulo constante de linfócitos B que resulta em linfadenopatia. Como os linfomas foliculares que superexpressam BCL2 surgem em grande parte através da morte celular reduzida, ao invés de proliferação celular explosiva, eles tendem a ser indolentes (crescimento lento). Em outros tumores, como a leucemia linfocítica crônica (Cap. 12), parece que o BCL2 é regulado positivamente por causa da perda de expressão de micro-RNAs específicos que normalmente diminuem a expressão de BCL2. Muitos outros mecanismos que levam à superexpressão de membros antiapoptóticos da família BCL2 foram descritos, particularmente associados ao quadro de resistência à quimioterapia. Por exemplo, a amplificação do gene *MCL1* é observada em um subconjunto de cânceres de pulmão e mama.

O reconhecimento dos mecanismos pelos quais os cânceres escapam

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da morte celular estimulou várias linhas de desenvolvimento de fármacos específicos. A restauração da função da p53, em tumores com *TP53* mutado, é um problema assustador (devido à dificuldade de “fixação” inerente dos genes defeituosos), mas é possível em tumores em que p53 está inativado por causa da superexpressão do seu inibidor, MDM2. De fato, os inibidores de MDM2 que reativam a p53 e induzem a apoptose em tumores com amplificação do gene *MDM2*, como certos tipos de sarcoma, estão sendo testados em ensaios clínicos. Estão sendo gerados resultados ainda mais promissores com fármacos que mimetizam as atividades das proteínas BH3-*only* e inibem a função dos membros antiapoptóticos da família BCL2, em particular o próprio BCL2. Esses fármacos possuem atividade potente contra tumores caracterizados pela superexpressão de BCL2 (como a leucemia linfocítica crônica) e provavelmente se tornarão uma parte fundamental do tratamento do câncer ao longo dos próximos anos.

Resumo

Evasão da apoptose

- A evasão da morte celular pelo câncer envolve principalmente anormalidades adquiridas que interferem na via intrínseca (mitocondrial) da apoptose.
- As anormalidades mais comuns envolvem perda de função da p53, seja através de mutações de *TP53* ou superexpressão do inibidor MDM2 de p53.
- Outros tipos de câncer evitam a morte celular por superexpressão de membros antiapoptóticos da família BCL2, como BCL2, BCL-XL e MCL1, que protegem as células da ação de BAX e BAK, os membros pró-apoptóticos da família BCL2.
- Na grande maioria dos linfomas foliculares de células B, os níveis de BCL2 estão elevados por causa de uma translocação (14;18) que funde o gene *BCL2* a elementos reguladores do gene

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da cadeia pesada da imunoglobulina.

- Os inibidores de MDM2 (que ativam a p53) e inibidores de membros da família BCL2 induzem a morte de células cancerosas estimulando a via intrínseca da apoptose e estão sendo estudados como agentes terapêuticos.

Potencial de Replicação Ilimitado (Imortalidade)

As células tumorais, ao contrário das células normais, são capazes de replicação ilimitada. Conforme discutido anteriormente na seção sobre envelhecimento celular (Cap. 2), a maioria das células humanas normais tem capacidade de no máximo 70 duplicações. Posteriormente, as células perdem a capacidade de se dividir e entram em senescência replicativa. Este fenômeno foi atribuído ao encurtamento progressivo dos telômeros nas extremidades dos cromossomos.

Os telômeros marcadamente encurtados são reconhecidos pela maquinaria de reparo do DNA como rupturas na cadeia dupla do DNA, levando a interrupção do ciclo celular e senescência, mediada por *TP53* e *RB*. Nas células em que os pontos de controle são ineficientes devido às mutações em *TP53* ou *RB*, a via de união não homóloga das extremidades é ativada, como um último esforço para salvar a célula, juntando as extremidades encurtadas de dois cromossomos.

Esse sistema de reparo ativado inadequadamente resulta em cromossomos dicêntricos que são separados na anáfase, o que resulta em novas quebras da cadeia dupla do DNA. A instabilidade genômica resultante de repetidos ciclos de ruptura e fusão eventualmente desencadeia uma catástrofe mitótica, caracterizada por apoptose maciça.

Assim, para que os tumores adquiram a capacidade de crescer indefinidamente, a perda de restrições de crescimento não é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

suficiente; tanto a senescência celular quanto a catástrofe mitótica também devem ser evitadas (Fig. 6.26). Se, durante a "crise", a célula consegue reativar a telomerase, os ciclos ponte-fusão-ruptura cessam, e a célula pode evitar a morte. No entanto, durante este período de instabilidade genômica que precede a ativação da telomerase, numerosas mutações podem se acumular, ajudando a célula a marchar em direção à malignidade. A telomerase, ativa em células-tronco normais, está ausente ou presente em níveis muito baixos na maioria das células somáticas. Em contrapartida, a manutenção do telômero é encontrada em praticamente todos os tipos de câncer. Em 85% a 95% dos cânceres, isso se deve a uma regulação positiva da enzima telomerase. Alguns tumores usam outros mecanismos, denominados *alongamento alternativo dos telômeros*, que dependem da recombinação do DNA.

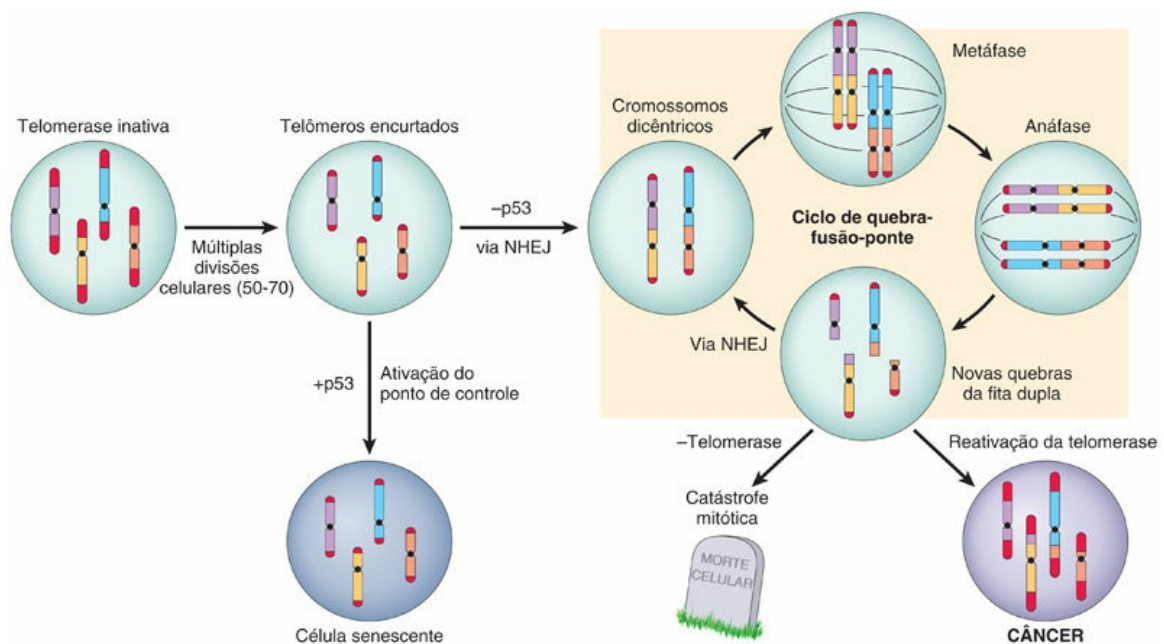



FIGURA 6.26 Escape das células da senescência replicativa e catástrofe mitótica causada pelo encurtamento de telômeros.

De interesse é que, em um estudo sobre a progressão do adenoma colônico para adenocarcinoma colônico, as lesões iniciais apresentavam elevado grau de instabilidade genômica com baixa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

expressão da telomerase, enquanto as lesões malignas apresentavam cariótipos complexos com elevados níveis de atividade da telomerase, compatível com um modelo de tumorigênese conduzida pelo telômero no câncer humano. Assim, parece que, nesse modelo, a proliferação desregulada em tumores incipientes leva ao encurtamento do telômero, seguido por instabilidade cromossômica e acúmulo de mutações. Se a telomerase for então reativada nessas células, os telômeros são estendidos e essas mutações se tornam fixas, o que contribui para o crescimento tumoral. Vários outros mecanismos de instabilidade genômica são discutidos adiante.

Resumo

Potencial replicativo ilimitado (imortalidade)

- Nas células normais, nas quais a expressão da telomerase está ausente, os telômeros encurtados, gerados por divisão celular, eventualmente ativam os pontos de controle do ciclo celular, levando à senescência e impondo um limite ao número de divisões que uma célula pode sofrer.
- Nas células cujos pontos de controle estão desabilitados, as vias de reparo do DNA são ativadas inadequadamente pelos telômeros encurtados, levando à instabilidade cromossômica maciça e à crise mitótica.
- As células tumorais reativam telômeros, protelando a catástrofe mitótica e alcançando a imortalidade.

Angiogênese Sustentada

Mesmo que um tumor sólido possua todas as aberrações genéticas necessárias para a sua transformação maligna, ele não pode crescer além de 1 a 2 mm de diâmetro, a menos que tenha a capacidade de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

induzir angiogênese. Assim como os tecidos normais, os tumores necessitam de suprimento de oxigênio e nutrientes e remoção de resíduos; presumivelmente, uma zona de 1 a 2 mm representa a distância máxima através da qual o oxigênio, os nutrientes e os resíduos podem se difundir a partir dos vasos e para os vasos sanguíneos. Os cânceres em crescimento estimulam a neoangiogênese, durante a qual os vasos "brotam" de capilares previamente existentes. Neovascularização exerce um duplo efeito sobre o crescimento do tumor: a perfusão supre a necessidade de nutrientes e oxigênio e as células endoteliais recém-formadas estimulam o crescimento de células tumorais adjacentes por secreção de fatores de crescimento, como fatores de crescimento semelhante à insulina (IGFs) e PDGF. Embora a vasculatura tumoral resultante seja efetiva na liberação de nutrientes e na remoção de resíduos, não é inteiramente normal; os vasos são mais permeáveis e dilatados, com um padrão de conexão aleatório, características que podem ser visualizadas em angiogramas. Ao permitir que as células tumorais tenham acesso a esses vasos anormais, a angiogênese também contribui para a metástase. A angiogênese é, portanto, uma faceta essencial da malignidade.

Dessa forma, como os tumores em crescimento desenvolvem um adequado suprimento vascular? O paradigma atual é que **a angiogênese é controlada por um equilíbrio entre os promotores e os inibidores da angiogênese; nos tumores angiogênicos, este equilíbrio é desviado em favor dos promotores**. No início de seu desenvolvimento, a maioria dos tumores humanos não induz angiogênese. Sem reserva de nutrientes, esses tumores permanecem pequenos ou *in situ*, possivelmente por anos, até que uma *alteração angiogênica* encerre este estado de quiescência vascular. A base molecular da promoção angiogênica envolve aumento da produção de fatores angiogênicos e/ou perda de inibidores angiogênicos. Esses fatores podem ser produzidos pelas próprias células tumorais ou por células inflamatórias (p. ex., macrófagos) ou células residentes no estroma (p. ex., fibroblastos associados a tumores). As proteases, elaboradas pelas células tumorais ou por células estromais em resposta ao tumor, também estão envolvidas na regulação do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

equilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos. Muitas proteases podem liberar fatores de crescimento de fibroblastos básicos (bFGF) pró-angiogênicos que são armazenados na MEC; inversamente, os inibidores da angiogênese, a angiostatina e a endostatina são produzidos por clivagem proteolítica do plasminogênio e do colágeno, respectivamente.

O equilíbrio local dos fatores angiogênicos e antiangiogênicos é influenciado por vários fatores:

- A falta relativa de oxigênio devido à hipóxia estabiliza o HIF1α, um fator de transcrição sensível ao oxigênio mencionado anteriormente, que então ativa a transcrição de citocinas pró-angiogênicas, como VEGF. Esses fatores criam um gradiente angiogênico que estimula a proliferação de células endoteliais e orienta o crescimento de novos vasos em direção ao tumor.
- Mutações envolvendo genes supressores de tumor e oncogenes nos cânceres também favorecem o equilíbrio em favor da angiogênese. Por exemplo, a p53 estimula a expressão de moléculas antiangiogênicas, como a trombospondina-1, e reprime a expressão de moléculas pró-angiogênicas, como o VEGF. Assim, a perda da p53 nas células tumorais proporciona um ambiente mais permissivo para angiogênese.
- A transcrição do VEGF também é influenciada por sinais da via das RAS-MAP-cinases, e as mutações de ganho de função no *RAS* ou *MYC* aumentam a produção de VEGF. Notavelmente, níveis elevados de VEGF podem ser detectados no soro e na urina de uma fração significativa de pacientes com câncer.

A ideia de que a angiogênese é essencial para que os tumores sólidos cresçam até tamanhos clinicamente significativos proporcionou um poderoso ímpeto para o desenvolvimento de agentes terapêuticos que bloqueiam a angiogênese. Atualmente, esses

******ebook converter DEMO Watermarks*******

agentes compõem uma parte do arsenal que os oncologistas usam contra o câncer; um exemplo cardinal é o bevacizumab, um anticorpo monoclonal que neutraliza a atividade do VEGF e está aprovado para o uso no tratamento de vários cânceres. No entanto, os inibidores da angiogênese não foram tão eficazes como inicialmente esperava-se; eles podem prolongar a vida, mas, em geral, por apenas alguns meses e com um elevado custo financeiro. Os mecanismos que estão subjacentes à persistência e à progressão dos cânceres diante da terapia com inibidores da angiogênese ainda não estão claros. O benefício modesto da terapia antiangiogênica realça a natureza perniciosa dos cânceres avançados, que podem até mesmo se esquivar de terapias direcionadas para células de suporte estromais, como o endotélio. As melhorias só são possíveis com a maior compreensão das "vias de fuga" através das quais as células tumorais evitam os efeitos dos inibidores da angiogênese que estão sendo usados.

Resumo

Angiogênese sustentada

- A vascularização dos tumores é essencial para o seu crescimento e é controlada pelo equilíbrio entre os fatores angiogênicos e antiangiogênicos que são produzidos por células tumorais e estromais.
- A hipóxia desencadeia a angiogênese através das ações de HIF-1α na transcrição do VEGF, que é um fator pró-angiogênico.
- Muitos outros fatores regulam a angiogênese; por exemplo, a p53 induz a síntese do inibidor da angiogênese tombospondina-1, enquanto a RAS, MYC e MAPK sinalizam todas as medidas de regulam positivamente o VEGF e estimulam a angiogênese.
- Os inibidores do VEGF são usados para tratar uma série de cânceres avançados e prolongar a evolução clínica, mas não são curativos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Invasão e Metástase

Invasão e metástase, as principais causas de morbidade e mortalidade relacionadas com o câncer resultam de interações complexas envolvendo células cancerosas, células estromais e a matriz extracelular (MEC). Essas interações podem ser divididas em uma série de etapas que consistem em invasão local, invasão vascular (vasos sanguíneos e linfáticos), trânsito pela vasculatura, saída (extravasamento) dos vasos sanguíneos, formação de micrometástases e crescimento dessas micrometástases em tumores macroscópicos (Fig. 6.27). Previsivelmente, esta sequência de etapas pode ser interrompida em qualquer estágio por fatores relacionados com o hospedeiro ou com o tumor. Para fins de discussão, a cascata metastática pode ser subdividida em duas fases: (1) invasão da MEC e (2) disseminação vascular e realojamento das células tumorais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

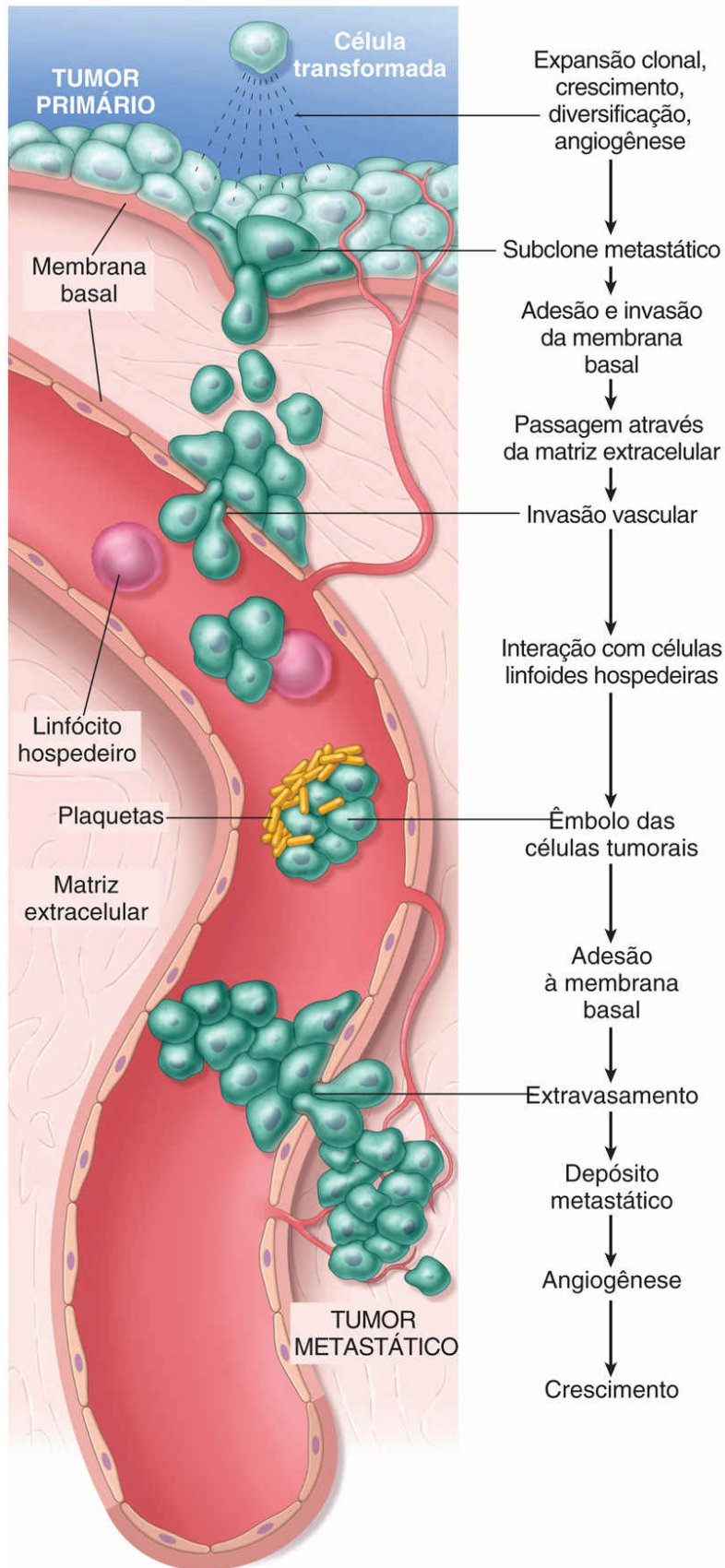



FIGURA 6.27 A cascata metastática: as etapas sequenciais envolvidas na disseminação hematogênica de um tumor.

Invasão da Matriz Extracelular

Os tecidos humanos são organizados em uma série de compartimentos separados entre si por dois tipos de MEC: pelas membranas basais e pelo tecido conectivo intersticial (Cap. 1). Embora organizado de forma diferente, cada tipo de MEC é composto por colágenos, glicoproteínas e proteoglicanos. As células tumorais devem interagir com a MEC em vários estágios da cascata metastática (Fig. 6.27). Um carcinoma primeiramente deve romper a membrana basal subjacente, depois atravessar o tecido conjuntivo intersticial e, finalmente, obter acesso à circulação penetrando a membrana basal vascular. Este processo é repetido no sentido inverso quando o êmbolo de células tumorais "extravasa" em um local distante. A invasão da MEC inicia a cascata metastática e é um processo ativo que pode ser apresentado em várias etapas sequenciais (Fig. 6.28):

- *Afrouxamento das conexões intercelulares entre as células tumorais.* Como mencionado anteriormente, as E-caderinas agem como moléculas de adesão intercelulares, e suas porções citoplasmáticas ligam-se à β-catenina (Fig. 6.22). Moléculas adjacentes de E-caderina mantêm as células unidas; além disso, como discutido anteriormente, a E-caderina pode transmitir sinais anticrescimento por meio do sequestro de β-catenina. A função da E-caderina se perde em quase todos os cânceres epiteliais, seja por inativação mutacional de genes da E-caderina, seja pela ativação dos genes da β-catenina ou pela expressão inadequada dos fatores de transcrição SNAIL e TWIST, que suprimem a expressão da E-caderina.
- *Degradação local da membrana basal e do tecido conjuntivo intersticial.* As células tumorais podem, por si mesmas, secretar enzimas proteolíticas ou induzir as células estromais (p. ex., fibroblastos e células inflamatórias) a elaborar proteases. Múltiplas diferentes famílias de proteases, como as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

metaloproteinases de matriz (MMPs), a catepsina D e o ativador do plasminogênio do tipo urocinase, estão envolvidas na invasão realizada pelas células tumorais. As MMPs regulam a invasão não apenas por meio do remodelamento de componentes insolúveis da membrana basal e matriz intersticial, mas também pela liberação dos fatores de crescimento sequestrados pela MEC. De fato, os produtos de clivagem de colágeno e proteoglicanos também têm efeitos quimiotáticos, angiogênicos e promotores do crescimento. Por exemplo, a MMP-9 é uma gelatinase que cliva o colágeno do tipo IV da membrana basal epitelial e vascular, além de estimular a liberação de VEGF dos *grupos* (*pools*) sequestrados da MEC. Os tumores benignos de mama, cólon e estômago mostram pouca atividade da colagenase tipo IV, enquanto suas contrapartes malignas superexpressam essa enzima. Concomitantemente, os níveis de inibidores de metaloproteinases estão reduzidos, de modo que a balança se inclina muito para a degradação tecidual. De fato, a superexpressão das MMPs e de outras proteases tem sido descrita em muitos tumores malignos.

- *Alterações na fixação das células tumorais às proteínas da MEC.* As células epiteliais normais possuem receptores, como as integrinas, para laminina e colágenos da membrana que estão polarizados na sua superfície basal; esses receptores ajudam a manter as células em um estado diferenciado e em repouso. A perda de adesão nas células normais leva à indução da apoptose, enquanto, não surpreendentemente, as células tumorais sejam resistentes a essa forma de morte celular. Além disso, a própria matriz é modificada de maneira a promover invasão e metástase. Por exemplo, a clivagem das proteínas da membrana basal, colágeno IV e laminina, pela MMP-2 ou MMP-9, geram novos sítios que se ligam aos receptores nas células tumorais e estimulam a migração.
- A *locomoção* é a etapa final da invasão, propelindo as células tumorais através das membranas basais degradadas e zonas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de proteólise da matriz. A migração é um processo complexo de múltiplas etapas, que envolve muitas famílias de receptores e proteínas sinalizadoras que eventualmente invadem o citoesqueleto de actina. Esse movimento parece ser potencializado e direcionado por citocinas derivadas das células, como os fatores de motilidade autócrina. Além disso, os produtos de clivagem dos componentes da matriz (p. ex., colágeno, laminina) e alguns fatores de crescimento (p. ex., fatores de crescimento semelhantes à insulina I e II) possuem atividade quimiotática para células tumorais. As células estromais também produzem efetores parácrinos da motilidade celular, como o fator de crescimento do hepatócito/fator de dispersão (HGF/SCF), que se liga aos receptores nas células tumorais. As concentrações de HGF/SCF estão elevadas nas margens avançadas do glioblastoma multiforme, um tumor cerebral altamente invasivo, apoiando o seu papel na motilidade.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

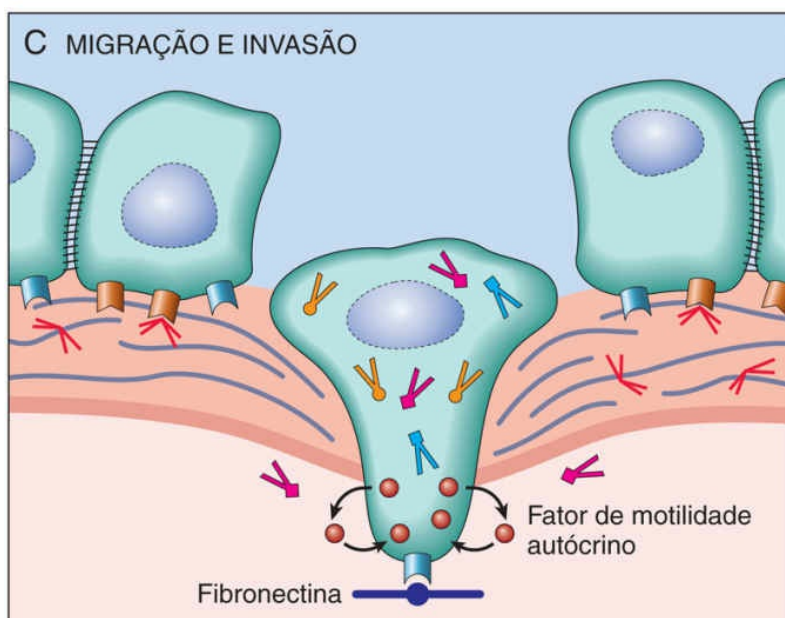
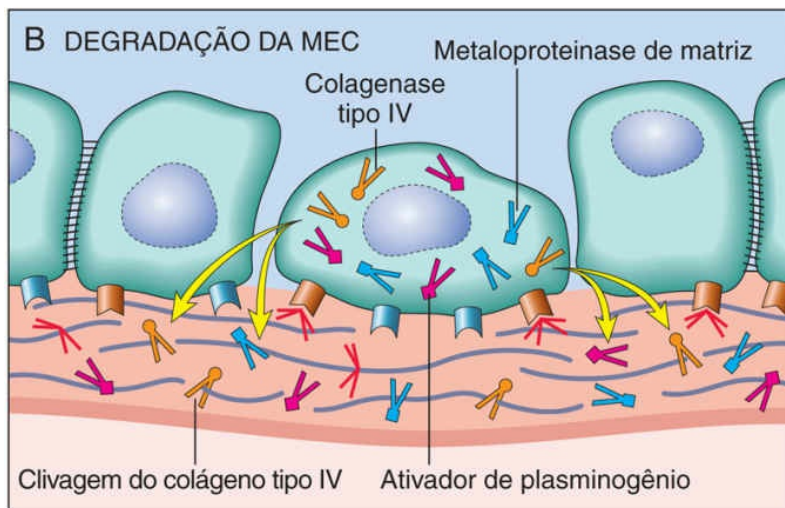
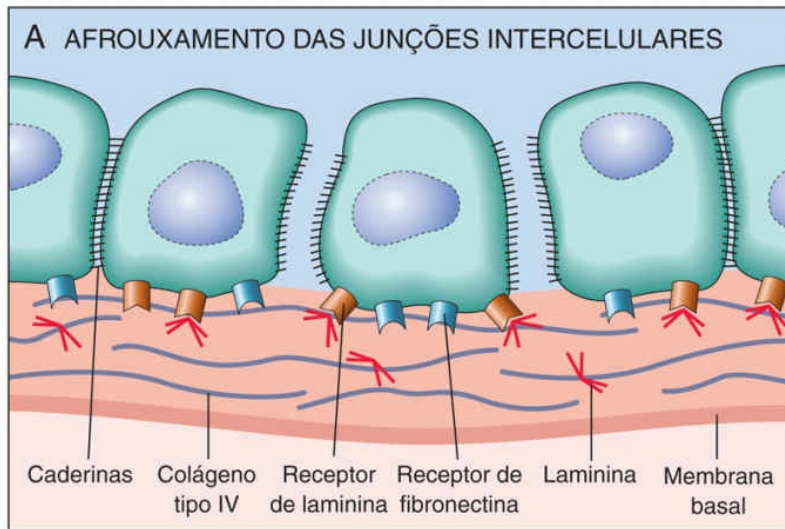



FIGURA 6.28 Sequência de eventos na invasão das membranas basais epiteliais pelas células tumorais. As células tumorais se destacam umas das outras por causa da adesividade reduzida e atraem células inflamatórias. Proteases secretadas pelas células tumorais e células inflamatórias degradam a membrana basal. A ligação das células tumorais aos sítios de ligação, gerados proteoliticamente, e a migração das células tumorais ocorrem em seguida.

Mais recentemente, tornou-se claro que as células estromais que circundam as células tumorais não representam simplesmente uma barreira estática para as células tumorais atravessarem, mas constituem um ambiente variável no qual a sinalização recíproca entre células tumorais e células estromais, como fibroblastos e células imunes, permite o desenvolvimento de múltiplas características do câncer (discutidas mais adiante). Por exemplo, vários estudos demostraram que os fibroblastos associados ao tumor exibem expressão alterada dos genes codificadores das moléculas da MEC, proteases, inibidores de protease e vários fatores de crescimento, e todos eles influenciam a invasão tumoral e o extravasamento. A maioria dos tumores mais bem-sucedidos pode ser aqueles capazes de cooptar e adaptar as atividades das células estromais para seus próprios fins nefastos.

Disseminação Vascular e Realojamento de Células Tumorais

Em decorrência das propriedades de invasividade, as células tumorais frequentemente escapam dos seus locais de origem e entram na circulação. Atualmente é reconhecido a partir de estudos de “biópsias líquidas”, amostras de sangue retiradas de pacientes com tumores sólidos, que milhões de células tumorais são disseminadas diariamente pelos cânceres ainda pequenos; portanto, tanto as células tumorais quanto o DNA derivado do tumor podem ser detectados na circulação. A maioria dessas células tumorais circula como células únicas, enquanto outras formam êmbolos agregando e aderindo elementos sanguíneos circulantes, particularmente as plaquetas.

Dada a facilidade com que as células tumorais acessam a circulação,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

é evidente que a capacidade das células cancerosas de deixar a circulação, invadir e crescer até tamanhos clinicamente significativos em outros locais do corpo é (felizmente para o paciente) altamente ineficiente.

Vários fatores parecem limitar o potencial metastático das células tumorais circulantes. Uma vez na circulação, as células tumorais são vulneráveis à destruição por células do sistema imune do hospedeiro (discutido mais adiante), e o processo de adesão aos leitos vasculares normais e a invasão de tecidos normais distantes podem ser muito mais difíceis que o escape das células tumorais do câncer. Mesmo após o extravasamento, as células tumorais que foram selecionadas para o crescimento, a partir do tecido de origem, podem achar difícil crescer em um segundo local devido à falta de suporte estromal essencial ou por reconhecimento e supressão pelas células imunes residentes. De fato, o conceito de dormência do tumor, referente à sobrevivência prolongada das micrometástases sem progressão, está bem descrito no melanoma e no carcinoma de mama e próstata. A dormência das células tumorais em locais distantes pode ser a última defesa contra a doença metastática clinicamente significativa.

Apesar desses fatores limitantes, se negligenciados, praticamente todos os tumores malignos eventualmente produzirão metástases macroscópicas. **O local em que as metástases aparecem relaciona-se com dois fatores: a localização anatômica e a drenagem vascular do tumor primário e o tropismo de tumores específicos para tecidos específicos.** Como mencionado anteriormente, a maioria das metástases ocorre no primeiro leito capilar disponível para o tumor, daí a frequência de metástases para o fígado e pulmão. Muitas observações, no entanto, sugerem que as vias naturais de drenagem não explicam completamente a distribuição das metástases. Por exemplo, o carcinoma de próstata dissemina-se preferencialmente para o osso, os carcinomas broncogênicos tendem a envolver as glândulas suprarrenais e o cérebro e os neuroblastomas disseminam-se para o fígado e os ossos. Esses órgãos podem estar relacionados com os seguintes mecanismos:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A expressão das moléculas de adesão pelas células tumorais, cujos ligantes se expressam de preferência no endotélio dos órgãos-alvo.
- As quimiocinas podem ter um papel importante na determinação dos tecidos-alvo para a metástase. Por exemplo, muitos tipos de câncer expressam o receptor de quimiocinas CXCR4, que tem sido envolvido no extravasamento de células tumorais circulantes provenientes de tumores como o câncer de mama.
- Em alguns casos, o tecido-alvo pode ser um ambiente não permissivo, "solo desfavorável", por assim dizer, para o crescimento de "semeaduras" tumorais. Por exemplo, embora bem vascularizados, o músculo esquelético e o baço raramente são locais de metástase.

No entanto, deve-se admitir que, embora tumores particulares "prefiram" determinados locais para a metástase, a localização precisa destas não pode ser predita nos pacientes com qualquer tipo de câncer. Evidentemente, para a consternação dos estudantes de medicina, muitos tumores não leram os capítulos relevantes dos livros de patologia! Embora os mecanismos moleculares de colonização ainda estejam sendo revelados, um tema consistente parece ser que as células tumorais secretam citocinas, fatores de crescimento e proteases que agem sobre as células estromais residentes, o que, por sua vez, torna o local metastático habitável para a célula cancerígena. Com uma melhor compreensão sobre as bases moleculares dos mecanismos de metástase, a capacidade do profissional para direcionar a terapêutica será grandemente aprimorada.

Metástase

A questão de importância central na oncologia é por que apenas alguns tumores metastatizam? É preocupante perceber que faltam respostas satisfatórias. Algumas variações na metástase se relacionam claramente com as diferenças inerentes ao comportamento de determinados tumores; por exemplo, o carcinoma de células pequenas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do pulmão quase sempre metastatiza para locais distantes, enquanto em outros tumores, como o carcinoma basocelular, a metástase é a exceção e não a regra. Em geral, os grandes tumores são mais propensos a metástase do que tumores pequenos, presumivelmente porque (todas as outras características sendo iguais) tumores grandes estão presentes no paciente por longos períodos de tempo, proporcionando chances adicionais de ocorrência de metástases. No entanto, o tamanho e o tipo do tumor não podem explicar adequadamente o comportamento de um determinado câncer e ainda é questionável se a metástase é meramente probabilística (uma questão de chance multiplicada pelo número e tempo de células tumorais) ou reflete diferenças inerentes ao potencial metastático de um tumor para outro (um modelo determinista).

O modelo determinista propõe que a metástase seja inevitável em certos tumores porque o tumor apresenta células com um fenótipo metastático específico. Conforme discutido anteriormente, à medida que as células tumorais crescem, acumulam-se mutações aleatoriamente, criando subclones com combinações distintas de mutações. Uma possibilidade é que apenas raras células tumorais acumulem todas as mutações necessárias para a metástase, e isso explica a ineficiência do processo. No entanto, a identificação de mutações metástase-específicas e padrões de expressão gênica metástase-específicas é difícil. Uma ideia alternativa é que alguns tumores adquirem todas as mutações necessárias para a metástase no início do desenvolvimento, e que estes são os tumores que estão destinados a serem "agressivos". A metástase, de acordo com essa visão, não depende da geração estocástica de subclones metastáticos durante a progressão do tumor, mas é uma propriedade intrínseca do tumor que se desenvolve no início da carcinogênese. Esses mecanismos não são mutuamente exclusivos e pode ser que os tumores agressivos adquiram um padrão de expressão de genes permissivos à metástase no início da tumorigênese, mas também exijam algumas mutações aleatórias adicionais para completar o fenótipo metastático. Nem toda a culpa pode ser colocada nas células tumorais: como mencionado anteriormente, há evidências de que a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

composição do estroma, a presença de células do sistema imune infiltradas e o grau e qualidade da angiogênese também influenciam a metástase.

Outra questão aberta é se existem genes cuja principal, ou única, contribuição é o controle de programas de expressão gênica que promovam a metástase. Esta questão é mais do que de interesse acadêmico, porque se as formas alteradas de certos genes promovem ou suprimem o fenótipo metastático, sua detecção em um tumor primário teria implicações tanto prognósticas quanto terapêuticas. Entre os candidatos a tais oncogenes metastáticos estão os codificadores de SNAIL e TWIST, fatores de transcrição cuja principal função é promover a transição epitelial-para-mesenquinal (EMT). Na EMT, as células do carcinoma regulam, negativamente, a expressão de certos marcadores epiteliais (p. ex., E-caderina) e aumentam a expressão de certos marcadores mesenquimais (p. ex., vimentina, actina do músculo liso). Essas alterações moleculares são acompanhadas por alterações fenotípicas, como a alteração morfológica das células epitelioides poligonais para uma forma mesenquimal fusiforme, juntamente com o aumento da produção de enzimas proteolíticas que promovem a migração e a invasão. Acredita-se que essas mudanças favorecem o desenvolvimento de um fenótipo pró-migratório que é essencial para a metástase. A perda da expressão da E-caderina parece ser um evento-chave na EMT, e SNAIL e TWIST são repressores transcricionais que reduzem a expressão da E-caderina. Ainda não foi esclarecido como a expressão desses fatores de transcrição reguladores é estimulada; no entanto, modelos experimentais sugerem que as interações das células tumorais com as células estromais são um estímulo fundamental para essas alterações. Assim, a aquisição de um fenótipo metastático pode não exigir um conjunto de mutações, mas pode ser uma propriedade emergente resultante das interações de células tumorais e o estroma.

Resumo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Invasão e metástase

- Capacidade de invadir os tecidos, uma marca de malignidade, ocorre em quatro etapas: afrouxamento dos contatos célula-célula, degradação da MEC, conexão a novos componentes da MEC e migração de células tumorais.
- Os contatos célula-célula são perdidos pela inativação da E-caderina, por meio de inúmeras vias.
- A degradação da membrana basal e da matriz intersticial é mediada por enzimas proteolíticas secretadas por células tumorais e células estromais, como MMPs e catepsinas.
- As enzimas proteolíticas também liberam fatores de crescimento sequestrados na MEC e geram fragmentos quimiotáticos e angiogênicos da clivagem de glicoproteínas da MEC.
- O local metastático de muitos tumores pode ser previsto pela localização do tumor primário. Muitos tumores ficam aprisionados no primeiro capilar que encontram (pulmão e fígado, mais comumente).
- Alguns tumores mostram tropismo por órgãos, provavelmente devido à ativação da adesão ou por meio de receptores de quimiocinas cujos ligantes são expressos por células endoteliais no local metastático.

Evasão do Sistema Imune

O "Santo Graal" da oncologia, a promessa de terapias que permitam que o sistema imune do hospedeiro reconheça e destrua as células cancerosas está finalmente se concretizando, em grande parte devido a uma compreensão mais clara dos mecanismos pelos quais as células cancerosas evitam a resposta do hospedeiro. Paul Ehrlich concebeu primeiramente a ideia de que células tumorais podem ser reconhecidas como "estranhas" e eliminadas pelo sistema imune.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Posteriormente, Lewis Thomas e Macfarlane Burnet formalizaram esse conceito, ao cunhar o termo *vigilância imunológica*, com base na premissa de que uma função normal do sistema imune é constantemente "escanear" o corpo para detectar células malignas emergentes e destruí-las. Essa ideia tem sido apoiada por muitas observações – a demonstração direta de células T específicas para tumores e de anticorpos específicos nos pacientes; dados que mostram que a extensão e a qualidade dos infiltrados celulares imunes nos cânceres correlacionam-se frequentemente com o resultado; o aumento da incidência de certos tipos de câncer em pessoas e camundongos imunodeficientes; e mais recente e diretamente, o sucesso da imunoterapia no tratamento de vários tipos de câncer.

Os fatores específicos que governam o resultado das interações entre as células tumorais e o sistema imune do hospedeiro são numerosos e ainda estão sendo definidos. Em face dessa complexidade, é útil considerar alguns princípios gerais:

- As células malignas expressam vários antígenos que estimulam o sistema imune do hospedeiro, o que parece um papel importante na prevenção do surgimento de cânceres.
- Apesar da antigenicidade das células cancerosas, a resposta imune aos tumores estabelecidos é ineficaz e, em alguns casos, pode realmente promover o crescimento do câncer, devido a alterações adquiridas que permitem às células cancerosas evadirem às respostas antitumorais e promovem respostas pró-tumorais.
- A definição de mecanismos de evasão imunológica e "imunomodulação" por células cancerosas levou a novas imunoterapias efetivas que funcionam reativando as respostas imunes latentes do hospedeiro.

Antígenos Tumorais

Como discutimos, o câncer é um distúrbio causado por mutações condutoras em oncogenes e genes supressores de tumor, que na maioria dos casos são adquiridos e não herdados. Além das mutações

******ebook converter DEMO Watermarks*******

condutoras patogênicas, o câncer, devido à sua instabilidade genética inerente, também acumula mutações passageiras. Estes podem ser particularmente abundantes nos cânceres causados por exposições mutagênicas (p. ex., luz solar, tabagismo). Todas essas diversas mutações podem gerar novas sequências de proteínas (neoantígenos) que o sistema imune não identificou e, portanto, não é tolerante e pode reagir.

Em alguns casos, proteínas não mutadas expressas por células tumorais também podem estimular a resposta imune do hospedeiro.

- Um desses antígenos é a *tirosinase*, uma enzima envolvida na biossíntese da melanina que é expressa somente nos melanócitos normais e melanomas. Pode ser surpreendente que o sistema imune seja capaz de responder a este autoantígeno normal. A provável explicação é que a tirosinase normalmente é produzida em quantidades tão pequenas e em tão poucas células normais que não é reconhecida pelo sistema imune e não consegue induzir tolerância.
- Outro grupo de antígenos tumorais, os *antígenos do "câncer-testicular"*, é codificado por genes silenciosos em todos os tecidos adultos, exceto nas células germinativas no testículo, por isso o nome. Embora a proteína esteja presente no testículo, ela não é expressa na superfície celular de uma forma que possa ser reconhecida pelas células T CD8 + , pois o esperma não expressa as moléculas MHC de classe I. Assim, para efeitos práticos, estes antígenos são específicos do tumor e, portanto, capazes de estimular respostas imunes antitumorais.

Uma classe importante adicional de antígenos tumorais são as proteínas virais expressas em células cancerígenas transformadas por vírus oncogênicos. O mais potente desses antígenos são as proteínas produzidas por células infectadas por vírus de DNA latente, sendo o mais importante o Papilomavírus humano (HPV) e o vírus Epstein-Barr (EBV). Há evidências abundantes de que os linfócitos T

******ebook converter DEMO Watermarks*******

citotóxicos (CTLs) reconhecem os antígenos virais e exercem funções importantes na vigilância contra tumores induzidos por vírus através da sua capacidade de reconhecer e matar células infectadas por vírus. Mais notavelmente, vários cânceres associados a vírus oncogênicos, incluindo o carcinoma do colo do útero associado ao HPV e os linfomas de células B relacionados com o EBV ocorrem em taxas significativamente maiores em indivíduos com imunidade de células T defeituosa, como pacientes infectados pelo HIV.

Respostas Imunológicas Efetivas aos Antígenos Tumorais

Supondo que o sistema imune seja normalmente capaz de eliminar os tumores malignos emergentes, podemos perguntar: Quais os principais componentes de uma resposta imune efetiva do hospedeiro? Parece provável que as reações imunes aos cânceres sejam iniciadas pela morte de células cancerosas individualmente, o que ocorre com certa frequência em todos os cânceres devido ao crescimento desregulado, estresses metabólicos e hipóxia devido ao suprimento sanguíneo insuficiente. Quando as células tumorais morrem, elas liberam “sinais de perigo” (padrões moleculares associados ao dano, ver o Cap. 5) que estimulam células do sistema imune inato, incluindo fagócitos residentes e células apresentadoras de antígenos. Acredita-se que algumas das células mortas são fagocitadas pelas células dendríticas, que migram para linfonodos de drenagem e apresentam neoantígenos tumorais associados às moléculas de MHC de classe I, um processo denominado apresentação cruzada. Os antígenos tumorais exibidos são reconhecidos pelas células T CD8+ antígenos-específicas, que se tornam ativadas, proliferam, diferenciam-se em CTLs ativos e habitam o local do tumor, onde reconhecem e matam células tumorais apresentando os neoantígenos junto às moléculas de MHC classe I próprias (Fig. 6.29). As células T auxiliares produtoras de IFN-γ do subconjunto Th1, que podem ser induzidas pelo reconhecimento de antígenos tumorais, podem ativar macrófagos e também contribuir para a destruição de tumores.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

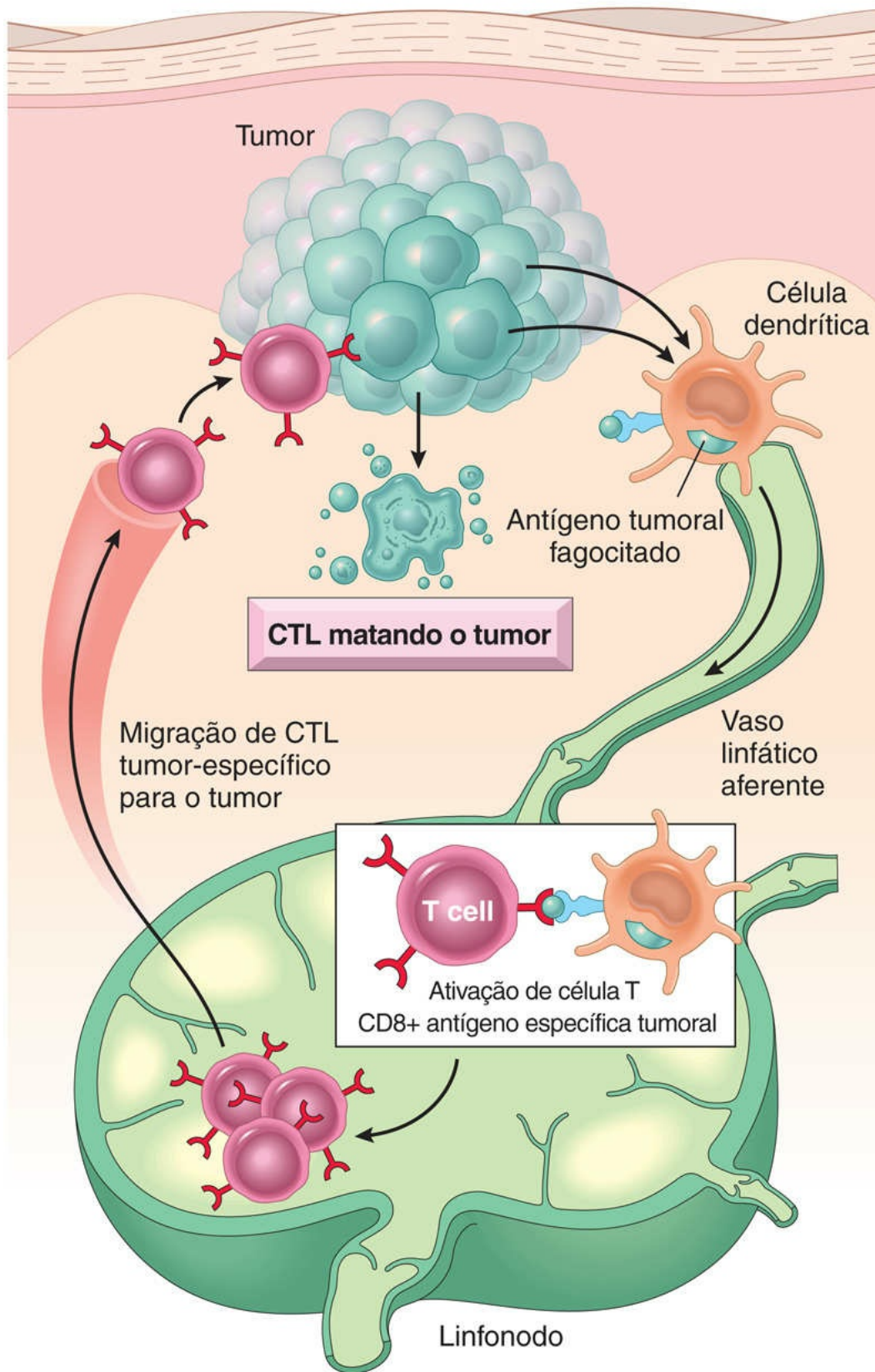



FIGURA 6.29 Apresentação cruzada de antígenos tumorais e indução de resposta antitumoral por células T citotóxicas CD8+. (Modificado de Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 9, Philadelphia, 2018, Elsevier.)

Como será discutido em breve, algumas das evidências mais fortes para a importância das respostas dos CTLs na imunovigilância decorrem da caracterização do câncer humano estabelecido, que muitas vezes apresentam mutações adquiridas que impedem os CTLs de reconhecer células tumorais como "estranhas". Também foi observado em grandes estudos sobre vários tipos de tumores humanos que níveis elevados de CTLs infiltrativos e células Th1 se correlacionam a melhores resultados clínicos. Enquanto outros tipos de células, como as células *natural killer*, também foram envolvidos nas respostas antitumorais, acredita-se que a qualidade e a intensidade das respostas dos CTLs são de suma importância.

Evasão Imune pelo Câncer

Uma vez o sistema imune sendo capaz de reconhecer e eliminar cânceres em desenvolvimento, logo os tumores que atingem tamanhos clinicamente significativos devem ser compostos por células "invisíveis" ao sistema imune do hospedeiro ou que expressam fatores que suprimem ativamente a imunidade do hospedeiro. O termo *imunoedição* do câncer tem sido usado para descrever a capacidade do sistema imune de promover a seleção darwiniana dos subclones tumorais que são mais aptos em evitar a imunidade do hospedeiro ou mesmo manipular o sistema imune para seus próprios fins "malignos". Uma vez que, as respostas dos CTLs parecem ser a defesa mais importante que o hospedeiro tem contra os tumores, não é de surpreender que as células tumorais exibam uma variedade de alterações que anulam as respostas dos CTLs. Entre elas estão as mutações adquiridas em β2-microglobulina que impedem a montagem de moléculas funcionais de MHC de classe I e o aumento da expressão várias diferentes proteínas que inibem a função do CTL. Essas proteínas agem ativando o que denomina-se *pontos de controle imunológicos*, vias inibitórias que normalmente são cruciais para manter a autotolerância e controlar o tamanho e a duração das

******ebook converter DEMO Watermarks*******

respostas imunes, de modo a minimizar os danos teciduais colaterais.

Um dos pontos de controle imune mais bem caracterizados envolve uma proteína chamada PD-L1 (ligante de morte celular programada 1), que frequentemente é expressa na superfície das células tumorais (Fig. 6.30). Quando PD-L1 se liga ao seu receptor, PD-1, nos CTLs, estes não respondem e perdem a capacidade de eliminar as células tumorais. Estudos experimentais identificaram várias outras vias de controle do sistema imune, envolvendo diferentes ligantes e receptores, que também foram envolvidos na imunoevasão por tumores. Destes, o mais caracterizado envolve CTLA4, outro receptor expresso nas células T que inibe a função das células T.

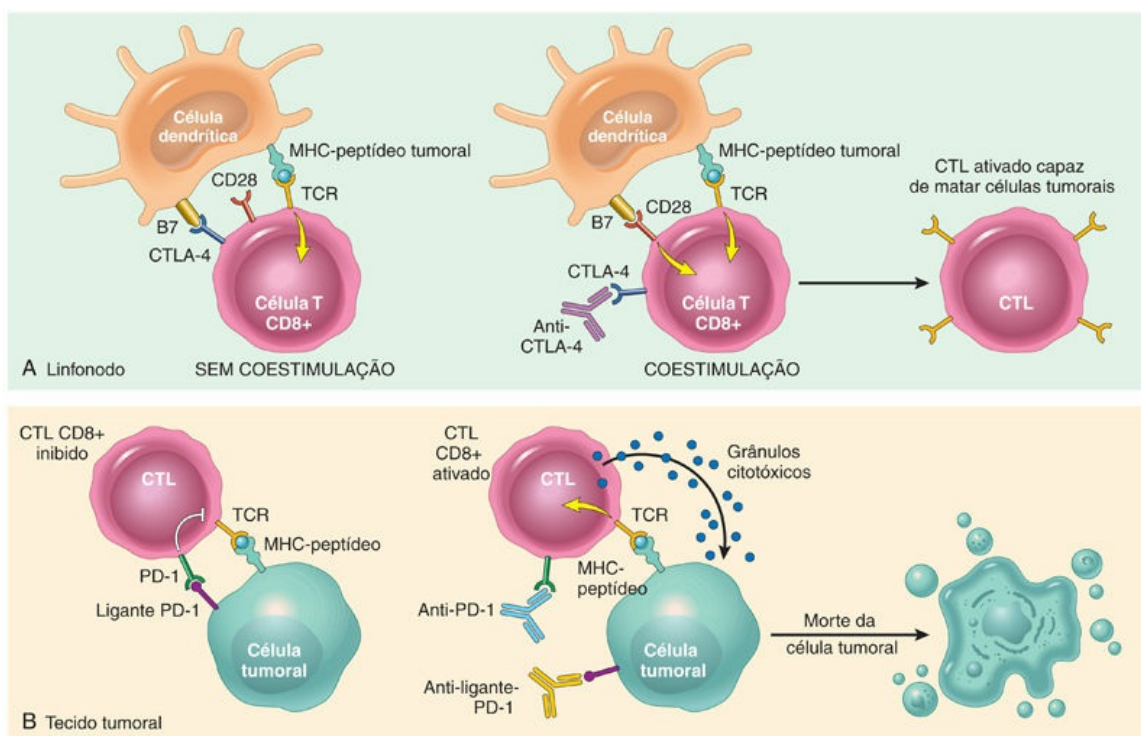



FIGURA 6.30 Ativação da imunidade antitumoral do hospedeiro por inibidores do ponto de controle. (A) O bloqueio da molécula de superfície CTLA4, com um anticorpo inibidor, permite que as células T CD8+ citotóxicas (CTLs) se acoplem a correceptores da família B7, levando à ativação das células T. (B) O bloqueio do receptor PD-1 ou do ligante PD-1, por anticorpos inibitórios, revoga os sinais inibitórios transmitidos por PD-1, levando novamente à ativação das CTLs. (Reimpresso de AK, Lichtman AH, Pillai S: Cellular and molecular immunology, ed 9, Philadelphia, 2018, Elsevier.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A descoberta de pontos de controle que desativam a imunidade antitumoral levou ao desenvolvimento de anticorpos que bloqueiam esses pontos de controle e liberam os “freios” na resposta imune. As terapias atuais de bloqueio do ponto de controle resultaram em taxas de resposta de 10% a 30% em vários tumores sólidos (melanoma, câncer de pulmão, câncer urinário de bexiga e outros) e taxas ainda maiores em algumas doenças malignas hematológicas como o linfoma de Hodgkin (Cap. 12). Como esses pontos de controle evoluíram para evitar respostas a autoantígenos (Cap. 5), não é surpreendente que os pacientes tratados com terapia de bloqueio de ponto de controle desenvolvam várias manifestações autoimunes, como colite e outros tipos de inflamação sistêmica. A maioria dessas reações pode ser controlada com agentes anti-inflamatórios.

A resposta notável dos cânceres avançados aos inibidores do ponto de controle imune envolveu outro trabalho focado no aproveitamento do sistema imune para combater o câncer. Isto inclui esforços para desenvolver vacinas antitumorais personalizadas usando neoantígenos identificados nos tumores de pacientes individuais, bem como novos tipos de imunoterapia adotiva ou passiva. Os mais avançados destes últimos são os CTLs derivados do paciente que são projetados para expressar receptores quiméricos de antígenos (CARs). Os CARs apresentam domínios extracelulares que consistem em anticorpos que se ligam a antígenos tumorais e domínios intracelulares que liberam sinais que ativam TLs após a ligação com o antígeno na superfície das células tumorais. As células T CAR são potentes assassinos de células tumorais e proporcionaram remissões de longo prazo em pacientes com algumas leucemias, como a leucemia linfoblástica aguda de células B (Cap. 12). No entanto, as células T CAR também estão associadas a complicações graves relacionadas com as citocinas liberadas pelos CTLs ativados, assim espera que se tornem uma parte rotineira do tratamento do câncer.

Para além das complicações da imunoterapia, também deve-se saber que a resposta imune do hospedeiro aos tumores não é “uma benção” sem problemas. Por exemplo, os tumores liberam fatores não completamente caracterizados que alteram a função de certas células

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da resposta imune, como macrófagos e linfócitos Th2, de uma forma que se suspeita que promova a angiogênese, a fibrose do tecido e o acúmulo de macrófagos alternativamente ativados (M2) que, conforme você se recordará do Capítulo 5, está associado à supressão da resposta imune durante a cicatrização de feridas. Esses tipos de respostas podem promover o crescimento do tumor, o inverso do que se poderia esperar de uma resposta imune antitumoral protetora.

Para resumir, enquanto o futuro parece muito brilhante para a imunoterapia contra câncer, obstáculos importantes ainda precisam ser superados. Atualmente, a resposta e a resistência aos inibidores do ponto de controle imune são imprevisíveis e novos biomarcadores são necessários para melhor adaptar as terapias aos pacientes de forma individualizada. Isso implicará o desenvolvimento de novos testes diagnóstico para avaliar tanto a resposta imune do hospedeiro como os prováveis meios de evasão imune nos cânceres. Há razões para acreditar que os inibidores de ponto de controle imune podem ser mais eficientes se administrados antes de o paciente realizar a quimioterapia (que é imunossupressora) ou de forma combinada a certas terapias-alvo direcionadas contra células tumorais, e muitos ensaios clínicos bem projetados precisarão ser desenvolvidos antes que essas perguntas sejam respondidas. As imunoterapias atualmente disponíveis são eficazes em alguns tipos de câncer, mas não em outros. Assim, há uma necessidade de desenvolvimento de terapias adaptadas e seguras que sejam eficazes em uma ampla variedade de cânceres. Com todas essas ressalvas, parece certo que o campo da oncologia esteja no limiar de avanços terapêuticos transformadores, tudo possível graças a um estudo cuidadoso da resposta imune normal e suas infinitas variações nos cânceres.

Resumo

Evasão da vigilância imune

- As células tumorais podem ser reconhecidas pelo sistema

******ebook converter DEMO Watermarks*******

imune como não próprias e serem destruídas.

- A atividade antitumoral é mediada por mecanismos predominantemente mediados por células. Os antígenos tumorais são apresentados na superfície celular por moléculas MHC de classe I e são reconhecidos por CTLs CD8 + .
- As diferentes classes de antígenos tumorais incluem produtos de genes mutados, proteínas superexpressas ou expressas de forma aberrante e antígenos tumorais produzidos por vírus oncogênicos.
- Os pacientes com imunossupressão apresentam um risco aumentado de desenvolver câncer, particularmente os tipos causados por vírus de DNA oncogênicos.
- Em pacientes imunocompetentes, os tumores podem evitar o sistema imune por meio de vários mecanismos, incluindo o crescimento seletivo das variantes antígeno-negativas, a perda ou a redução da expressão de moléculas de histocompatibilidade e a imunossupressão mediada pela expressão de certos fatores (p. ex., TGF-β, ligantes PD-1) pelas células tumorais.
- Os anticorpos que superam alguns desses mecanismos de evasão imune são agora aprovados para o tratamento de pacientes com formas avançadas de câncer.

Instabilidade Genômica como Capacitadora de Malignidade

A seção precedente identificou as oito características definidoras da malignidade, que parecem ser todas elas desencadeadas por alterações genéticas que envolvem os genes associados ao câncer. Como essas mutações surgem? Embora os seres humanos estejam inundados em agentes ambientais que são mutagênicos (p. ex., produtos químicos, radiação, luz solar), os cânceres são resultados relativamente raros desses encontros. Essa situação resulta da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

capacidade das células normais de detectarem e repararem os danos ao DNA.

A importância do reparo do DNA na manutenção da integridade do genoma destaca-se em vários distúrbios hereditários nos quais os genes que codificam proteínas envolvidas no reparo ao DNA são defeituosos. **Indivíduos nascidos com defeitos hereditários em genes de reparo do DNA correm grande risco de desenvolver câncer.** Defeitos em três tipos de sistemas de reparo do DNA – reparo de divergência, reparo de excisão de nucleotídeos e reparo de recombinação – são apresentados a seguir. Embora essas discussões se concentrem em síndromes hereditárias, um ponto digno de ênfase é que os cânceres esporádicos também envolvem mutações nos genes de reparo do DNA; isso, por sua vez, permite o acúmulo de mutações em genes associados ao câncer que contribuem diretamente para o desenvolvimento dele.

Síndrome de Câncer de Cólon Hereditário sem Polipose

A síndrome do carcinoma do cólon hereditário sem polipose (HNPCC) ilustra dramaticamente o papel dos genes de reparo do DNA na predisposição ao câncer. Este distúrbio, caracterizado por carcinomas colônico familiares que afetam predominantemente o ceco e o cólon proximal (Cap. 14), resulta de defeitos nos genes envolvidos no reparo de divergências do DNA. Quando uma fita de DNA está sendo reparada, esses genes agem como "corretores ortográficos". Por exemplo, se ocorrer o pareamento errôneo de G com T, em vez do A normal com T, os genes de reparo de divergência corrigem o defeito. Sem esses "revisores", os erros se acumulam em maior velocidade, o chamado fenótipo mutador. As mutações em pelo menos quatro genes de reparo de divergência foram encontradas na HNPCC (Cap. 15). Cada indivíduo afetado herda uma cópia defeituosa de um dos vários genes de reparo de divergência do DNA e adquire a segunda mutação (*hit*) nas células epiteliais do cólon. Portanto, os genes de reparo do DNA afetam o crescimento celular apenas indiretamente – permitindo as mutações em outros genes durante o processo de divisão celular normal. Um achado característico no genoma de pacientes com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

defeitos de reparo de divergência é a *instabilidade do microssatélite* (IMS). Os microssatélites são repetições sequenciais de um a seis nucleotídeos encontrados no genoma (Cap. 1). Em indivíduos normais, a extensão desses microssatélites permanece constante. Em contrapartida, em pacientes com HNPCC, esses satélites são instáveis e sua extensão aumenta ou diminui. Embora a HNPCC seja responsável por somente 2% a 4% de todos os cânceres colônicos, a MSI pode ser detectada em cerca de 15% dos cânceres esporádicos devido a mutações adquiridas que interrompem a função dos genes de reparo do DNA.

Xeroderma Pigmentoso

O xeroderma pigmentoso é um distúrbio autossômico recessivo causado por um defeito no reparo do DNA que está associado a um risco muito aumentado do surgimento de câncer na pele exposta ao sol. Os raios ultravioleta (UV) da luz solar causam ligação cruzada de resíduos de pirimidina, que evitam a replicação do DNA normal. Esse dano ao DNA é reparado pelo sistema de reparo da excisão de nucleotídeo. Várias proteínas estão envolvidas no reparo de excisão de nucleotídeo, e a perda herdada de qualquer um deles pode dar origem ao xeroderma pigmentoso.

Doenças com Defeitos no Reparo de DNA por Recombinação Homóloga

Um grupo de distúrbios autossômicos recessivos, que compreende a *síndrome de Bloom, a ataxia-telangiectasia e a anemia de Fanconi*, caracteriza-se por hipersensibilidade a outros agentes danosos ao DNA, como a radiação ionizante (na síndrome de Bloom e ataxia-telangiectasia) ou a agentes de ligação cruzada do DNA, como a mostarda nitrogenada (na anemia de Fanconi). Seu fenótipo é complexo e inclui, além da predisposição ao câncer, características como sintomas neurais (na ataxia-telangiectasia), anemia (na anemia de Fanconi) e defeitos do desenvolvimento (na síndrome de Bloom). O gene mutado na ataxia-telangiectasia é o *ATM*, que codifica uma proteína cinase que é importante no reconhecimento do dano ao DNA

******ebook converter DEMO Watermarks*******

causado pela radiação ionizante e por iniciar a ativação da p53 a responder ao dano, como descrito anteriormente.

A evidência da função de genes de reparo do DNA, na origem do câncer, também decorre de estudos sobre o câncer de mama hereditário. **As mutações em dois genes, *BRCA1* e *BRCA2*, respondem por 50% dos casos de câncer de mama familiar. Além do câncer de mama, mulheres com mutações em *BRCA1* apresentam risco substancialmente maior de desenvolver câncer epitelial do ovário, e os homens apresentam risco ligeiramente maior de desenvolver câncer de próstata.** Igualmente, mutações no gene *BRCA2* aumentam o risco de câncer de mama, tanto em homens como em mulheres, assim como os cânceres de ovário, próstata, pâncreas, ductos biliares, estômago, melanócitos e linfócitos B. Embora as funções dos genes *BRCA1* e *BRCA2* não tenham sido totalmente esclarecidas, as células que não apresentam esses genes desenvolvem quebras cromossômicas e grave aneuploidia. De fato, ambos os genes parecem funcionar, pelo menos em parte, na recombinação homóloga da via de reparo do DNA. Por exemplo, *BRCA1* forma um complexo com outras proteínas na via de recombinação homóloga e também é ligada à via de ATM cinase. *BRCA2* foi identificado como um dos vários genes mutados na anemia de Fanconi, e a proteína BRCA2 demonstrou ligar-se à RAD51, uma proteína necessária para a recombinação homóloga. Semelhante a outros genes supressores de tumor, as cópias de *BRCA1* e *BRCA2* devem ser inativadas para que o câncer se desenvolva. Embora a ligação de *BRCA1* e *BRCA2* aos cânceres de mama familiares seja estabelecida, raramente esses genes estão inativados em casos esporádicos de câncer de mama. Nesse sentido, *BRCA1* e *BRCA2* são diferentes de outros genes supressores de tumor, como *APC* e *TP53*, que estão inativados tanto em cânceres familiares como em esporádicos.

Cânceres Resultantes de Mutações Induzidas por Instabilidade Genômica Regulada: Neoplasias Linfoides

Um tipo especial de dano ao DNA tem papel central na patogenia de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tumores de linfócitos B e T. Como descrito anteriormente, a imunidade adaptativa vale-se da capacidade das células B e T para diversificar seus genes receptores de antígeno. Inicialmente, as células B imaturas e progenitores das células T expressam um par de produtos genéticos, RAG1 e RAG2, os quais realizam a recombinação de segmento V(D)J, permitindo a montagem dos genes do receptor de células T e imunoglobulina funcional. Além disso, após encontrarem o antígeno, as células B maduras expressam uma enzima especializada chamada *citosina desaminase induzida por ativação (AID)*, que catalisa tanto a recombinação que altera a classe de gene da imunoglobulina como a hipermutação somática. Erros durante a montagem do gene receptor de antígeno e diversificação são responsáveis por muitas das mutações que causam neoplasias linfoides, descritas em detalhes no Capítulo 12.

Resumo

Instabilidade genômica como capacitadora de malignidade

- Pessoas com mutações hereditárias de genes envolvidos no sistema de reparo do DNA estão em risco muito maior de desenvolvimento de câncer.
- Os pacientes com a síndrome HNPCC apresentam defeitos no sistema de reparo de divergência (tipo *mismath repair*), levando ao desenvolvimento de carcinomas do cólon. Os genomas desses pacientes exibem instabilidade do microssatélite (MSI), caracterizada por alterações na extensão de curtas sequências que se repetem sucessivamente por todo o genoma.
- Os pacientes com xeroderma pigmentoso possuem um defeito na via de reparo de excisão de nucleotídeo. Tem risco maior de desenvolvimento de cânceres de pele exposta à luz solar em virtude da sua incapacidade de reparar os dímeros de pirimidina induzidos pela luz UV.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Síndromes que envolvem defeitos no sistema de reparo do DNA por recombinação homóloga constituem um grupo de distúrbios – síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia e anemia de Fanconi – que se caracterizam por hipersensibilidade aos agentes de dano ao DNA, como radiação ionizante. *BRCA1* e *BRCA2*, que sofrem mutação nos cânceres de mama familiares, também estão envolvidos no reparo do DNA homólogo.
- Mutações sofridas nas células linfoides que expressam produtos gênicos que induzem instabilidade genômica (RAG1, RAG2, AID) são causas importantes de neoplasias linfoides.

Inflamação Promotora Tumoral como Facilitadora de Malignidade

Os cânceres infiltrativos provocam uma reação inflamatória crônica. Em pacientes com câncer avançado, essa reação inflamatória pode ser tão extensa que causa sinais e sintomas sistêmicos, como a anemia (a chamada “anemia da doença crônica”), fadiga e caquexia. No entanto, os estudos realizados em modelos animais sobre cânceres sugerem que as células inflamatórias também modificam o microambiente do tumor para permitir muitas das características do câncer. Esses efeitos podem ser resultantes de interações diretas entre células inflamatórias e células tumorais, ou através de efeitos indiretos de células inflamatórias em outras células estromais, em particular, fibroblastos associados ao câncer e células endoteliais. Os efeitos promovidos pelas células inflamatórias e células estromais no câncer incluem:

- *Liberação de fatores que promovem a proliferação*. Os leucócitos infiltrantes e as células estromais ativadas secretam vários fatores de crescimento, como o EGF, e as proteases que podem liberar fatores de crescimento a partir da matriz extracelular (ECM).
- *Remoção de supressores de crescimento*. Conforme mencionado

******ebook converter DEMO Watermarks*******

anteriormente, o crescimento de células epiteliais é suprimido pelas interações célula-célula e MEC-célula. As proteases liberadas por células inflamatórias podem degradar as moléculas de adesão que medeiam essas interações, eliminando uma barreira ao crescimento.

- *Maior resistência à morte celular.* O desprendimento de células epiteliais da membrana basal e das interações célula-célula pode levar a uma forma particular de morte celular programada chamada *anoiquia*. Suspeita-se que os macrófagos associados a tumores possam prevenir a anoiquia ao expressar moléculas de adesão, como integrinas que promovem interações físicas diretas com as células tumorais.
- *Angiogênese*. As células inflamatórias liberam numerosos fatores, incluindo o VEGF, que estimulam a angiogênese.
- *Invasão e metástase.* As proteases liberadas a partir de macrófagos promovem a invasão do tecido através da remodelação da MEC, enquanto fatores como o TNF e o EGF podem estimular diretamente a mobilidade celular tumoral. Como mencionado anteriormente, outros fatores liberados a partir das células estromais, como TGF-β, podem promover a transição epitelial-mesenquimal (EMT), que pode ser um evento-chave no processo de invasão e metástase.
- *Evasão da destruição imune.* Observa-se que uma variedade de fatores solúveis liberados por macrófagos e outras células estromais contribuem para um microambiente tumoral imunossupressor. Os principais suspeitos incluem TGF-β e outros fatores que favorecem o recrutamento de células reguladoras T imunossupressoras ou supressão da função das células T citotóxicas CD8+ . Além disso, há evidências abundantes em modelos de câncer e evidências emergentes em doenças humanas de que o câncer avançado contém principalmente macrófagos ativados (M2) (Cap. 3). Os macrófagos M2 produzem citocinas que promovem a angiogênese, a proliferação de fibroblastos e a deposição de colágeno, todos eles são comumente observados em cânceres

******ebook converter DEMO Watermarks*******

invasivos e na cicatrização de feridas, dando origem ao conceito de que os cânceres são "feridas que não curam".

O conhecimento geral sobre como os cânceres "manipulam" as células inflamatórias para sustentar seu crescimento e sobrevivência permanece incompleto. No entanto, resultados de estudos com animais são intrigantes e aumentam a possibilidade de terapias direcionadas à inflamação induzida pelo tumor e suas consequências. Um exemplo de uma dessas intervenções envolve o ácido acetilsalicílico (Aspirina®) e outros inibidores da COX-2, cujo uso está associado à diminuição do risco de câncer colorretal em diversos estudos epidemiológicos.

Considerações clínicas importantes emergem dos princípios apresentados na discussão anterior sobre as características do câncer: essas características fornecem um roteiro para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para o tratamento do câncer (Fig. 6.31).

FIGURA 6.31 Alvos terapêuticos considerando as características (marcas) do câncer. (De Hanahan D, Weiberg RA: The hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144:646, 2011.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Etiologia do câncer: agentes carcinogênicos

Agentes carcinogênicos incitam dano genético, que está no âmago da carcinogênese. Três classes de agentes carcinogênicos foram identificados: (1) substâncias químicas, (2) energia radiante e (3) agentes microbianos. Substâncias químicas e energia radiante são causas documentadas de câncer em seres humanos, e os vírus oncogênicos estão envolvidos na patogenia de tumores em vários modelos animais e em alguns tumores humanos. Na discussão a seguir, cada classe de agente é considerada separadamente; observe, no entanto, que vários podem agir em concordância ou sequencialmente para produzir as múltiplas anormalidades genéticas características das células neoplásicas.

Carcinógenos Químicos

Há mais de 200 anos, um cirurgião de Londres, Sir Percival Pott, atribuiu corretamente o câncer de pele escrotal dos limpadores de chaminés à exposição crônica à fuligem. Com base nessa observação, a Corporação de Limpadores de Chaminés Dinamarquesa (*Danish Chimney Sweeps Guild*) resolveu que seus membros deviam se banhar diariamente. Desde essa época, nenhuma medida de saúde pública alcançou tanto sucesso no controle de uma forma de câncer. Subsequentemente, centenas de substâncias químicas mostraram-se carcinogênicas em animais.

Alguns dos principais agentes são apresentados na Tabela 6.5. Alguns poucos comentários são apresentados a seguir.

Tabela 6.5

Principais Carcinógenos Químicos

Carcinógenos de Ação Direta

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Agentes Alquilantes

β-Propiolactona

Dimetil sulfato

Diepoxibutano

Medicamentos contra o câncer (ciclofosfamida, clorambucil, nitrosoureias e outros)

Agentes Acilantes

1-Acetil imidazol

Cloreto de dimetil-carbamila

Pró-carcinógenos que Exigem Ativação Metabólica

Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos e Heterocíclicos

Benzo(*a*)antraceno

Benzo(*a*)pireno

Dibenzo(*a*,*h*)antraceno

3-Metilcolantreno

7,12-Dimetilbenzo(*a*)antraceno

Aminas Aromáticas, Amidas, Corantes Azo

2-Naftilamina (β-naftilamina)

Benzidina

2-Acetilaminofluoreno

Dimetilaminoazobenzeno (amarelo-manteiga)

Plantas Naturais e Produtos Microbianos

Aflatoxina B1

Griseofulvina

Cicasina

Safrole

Nozes-de-betel

Outros

Nitrosamina e amidas

Cloreto de vinila, níquel, cromo

Inseticidas, fungicidas

Bifenilos policlorado

Agentes de Ação Direta

Os agentes de ação direta não necessitam de conversão metabólica para se tornarem carcinogênicos. Em geral, são carcinógenos fracos, mas importantes, porque alguns são fármacos que fazem parte da quimioterapia do câncer (p. ex., agentes alquilantes) usada em regimes que podem curar certos tipos de câncer (p. ex., linfoma de Hodgkin). Essa situação é até mais trágica quando de início se usam esses agentes em distúrbios não neoplásicos, como artrite reumatoide

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ou granulomatose de Wegener. O risco associado ao câncer induzido é baixo, mas sua existência exige o uso criterioso desses agentes.

Agentes de Ação Indireta

A designação de ação indireta refere-se a substâncias químicas que necessitam de conversão metabólica para se tornar um carcinógeno final. Alguns dos mais potentes carcinógenos químicos indiretos são os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, presentes na queima de combustíveis fósseis. Por exemplo, o benzo[a]pireno e outros carcinógenos são formados na combustão, em alta temperatura, de tabaco no fumo de cigarro e estão envolvidos na causalidade do câncer de pulmão e, antigamente, o benzo[a]pireno formado durante a queima do carvão foi responsável pela alta incidência de câncer escrotal em limpadores de chaminés. Hidrocarbonetos policíclicos também podem ser produzidos a partir de gorduras animais durante o processo de grelhar carnes e estão presentes em carnes e peixes defumados. No corpo, o benzo[a]pireno são metabolizados em epóxidos, que formam adutos (produtos de adição) com moléculas na célula, principalmente o DNA, mas também com RNA e proteínas.

As aminas aromáticas e os corantes azo constituem outra classe de carcinógenos de ação indireta. Antes de se reconhecer sua carcinogenicidade, a β-naftilamina era a responsável por uma incidência 50 vezes maior de cânceres de bexiga urinária em trabalhadores fortemente expostos ao corante anilina e em indústrias de borracha. Exemplos de outros carcinógenos ocupacionais estão listados na Tabela 6.5. Como os carcinógenos de ação indireta requerem ativação metabólica para sua conversão em agentes danificadores do DNA, grande interesse está direcionado para as vias enzimáticas que estão envolvidas, como aquelas mediadas por mono-oxigenases dependentes do citocromo P-450. Os genes que codificam essas enzimas são polimórficos, e a atividade enzimática varia entre os diferentes indivíduos. Acredita-se amplamente que a suscetibilidade à carcinogênese química dependa, ao menos em parte, da forma alélica específica da enzima que é herdada. Assim, é possível que, no futuro, se avalie o risco de câncer em determinado paciente por análise

******ebook converter DEMO Watermarks*******

genética desses polimorfismos enzimáticos.

Alguns poucos agentes merecem breve menção. A aflatoxina B_1 é de interesse por ser um agente de ocorrência natural produzido por algumas cepas de *Aspergillus*, um fungo que cresce em grãos e nozes mal armazenados. Encontrou-se forte correlação entre o nível dietético desse contaminante alimentar e a incidência de carcinoma hepatocelular em algumas partes da África e do Extremo Oriente. Além disso, cloreto de vinila, arsênico, níquel, cromo, inseticidas, fungicidas e bifenilas policloradas são carcinógenos em potencial no local de trabalho e nas imediações domiciliares. Finalmente, os nitritos usados como conservantes alimentares causam preocupação, uma vez que provocam a nitrosilação de aminas contidas no alimento. Suspeita-se que as nitrosaminas assim formadas sejam carcinogênicas.

Mecanismos de Ação dos Carcinógenos Químicos

Como a transformação maligna resulta de mutações, não deve causar surpresa que a maioria dos carcinógenos seja mutagênica. De fato, todos os carcinógenos diretos e finais contêm grupos de eletrófilos altamente reativos que formam adutos químicos com DNA, bem como com proteínas e RNA. Qualquer gene pode ser o alvo de carcinógenos químicos, mas compreensivelmente é a mutação de importantes genes associados ao câncer, como *RAS* e *TP53*, que é responsável pela carcinogênese. De fato, os carcinógenos químicos específicos, como a aflatoxina B_1, produzem mutações características em *TP53*, de modo que a detecção de mutações dentro de determinados códons aponta fortemente para aflatoxina como agente causador. Tal "mutação de assinatura" específica também existe para cânceres causados pela luz UV, tabagismo e outros carcinógenos ambientais e são ferramentas úteis em estudos epidemiológicos da carcinogênese.

A carcinogenicidade de algumas substâncias químicas é aumentada pela administração subsequente de *promotores* (p. ex., ésteres de forbol, hormônios, fenóis, certos fármacos) que por si só não são tumorigênicos. Para ser eficaz, a exposição repetida ou sustentada ao promotor deve ocorrer em seguida à aplicação da substância química mutagênica, ou *iniciador* (Fig. 6.32). A sequência iniciação-promoção

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da carcinogênese química levanta uma importante questão: tendo em vista que os promotores não são mutagênicos, como contribuem para a tumorigênese? Embora os efeitos dos promotores tumorais sejam pleiotrópicos, **a indução da proliferação celular é uma condição *sine qua non* para a promoção do tumor.** Parece mais provável que, embora a aplicação de um iniciador possa causar a ativação mutacional de um oncogene, como *RAS*, a aplicação subsequente de promotores leva à expansão clonal das células iniciadas (mutadas). Forçados a proliferar, os clones de células acumulam mutações adicionais, desenvolvendo eventualmente um tumor maligno. De fato, o conceito de que a proliferação celular sustentada aumenta o risco de mutagênese e, portanto, promove a transformação neoplásica, também é aplicável à carcinogênese humana. Por exemplo, a hiperplasia endometrial (Cap. 19) e a atividade regenerativa aumentada que acompanha a lesão da célula hepática estão associadas ao desenvolvimento de câncer nesses órgãos. Não fosse pelos mecanismos de reparo do DNA, discutidos anteriormente, a incidência de cânceres quimicamente induzidos provavelmente seria muito maior. Como mencionado previamente, os raros distúrbios hereditários de reparo do DNA, incluindo xeroderma pigmentoso, estão associados a um risco muito aumentado de cânceres induzidos pela luz UV e certas substâncias químicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

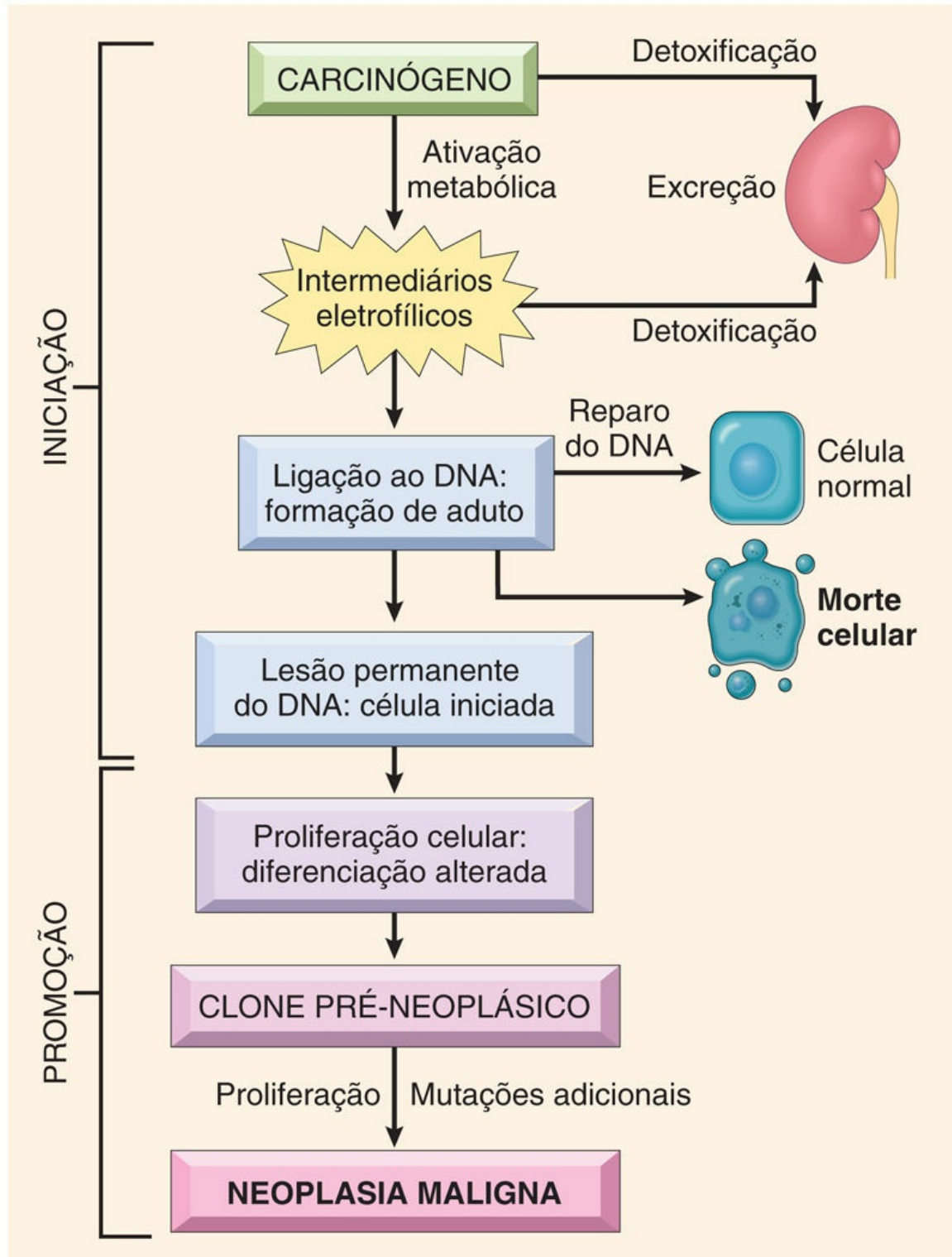



FIGURA 6.32 Esquema geral de eventos na carcinogênese química. Observe que os promotores causam expansão clonal da célula iniciada, produzindo assim um clone pré-neoplásico. A proliferação adicional induzida pelo promotor ou por outros fatores causa acúmulo de mutações adicionais e emergência de um tumor maligno.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Carcinógenos químicos

- Os carcinógenos químicos possuem grupos eletrófilos altamente reativos que danificam diretamente o DNA, levando a mutações e eventualmente ao câncer.
- Os agentes de ação direta não necessitam de conversão metabólica para se tornarem carcinogênicos, enquanto os agentes de ação indireta não são ativos até se converterem em um carcinógeno final por vias metabólicas endógenas. Portanto, os polimorfismos de enzimas endógenas, como o citocromo P-450, podem influenciar a carcinogênese.
- Após a exposição de uma célula a um mutagênico ou um iniciador, a tumorigênese pode ser potencializada pela exposição aos promotores, que estimulam a proliferação das células mutadas.
- Exemplos de carcinógenos humanos são os agentes de ação direta (p. ex., agentes alquilantes usados para quimioterapia), agentes de ação indireta (p. ex., benzopireno, corantes azo, aflatoxina) e promotores tumorais.
- Os promotores tumorais atuam estimulando a proliferação celular. A proliferação aumentada pode ocorrer por meio de efeitos diretos de promotores de tumores em células-alvo ou pode ser secundária a lesão tecidual e reparo regenerativo.

Carcinogênese por Radiação

A radiação seja qual for sua fonte (raios UV da luz solar, raios X, fissão nuclear, radionuclídeos) é um carcinógeno estabelecido. Mineiros sem proteção contra elementos radioativos apresentam

******ebook converter DEMO Watermarks*******

incidência 10 vezes maior de cânceres de pulmão. O estudo de acompanhamento dos sobreviventes das bombas atômicas que caíram em Hiroshima e Nagasaki revelou incidência acentuadamente aumentada de leucemia após um período latente médio de cerca de sete anos, bem como taxas de mortalidade aumentadas para carcinomas de tireoide, mama, cólon e pulmão. O acidente de energia nuclear em Chernobyl, na antiga União Soviética, continua a exercer seu impacto na forma de elevada incidência de câncer nas áreas circundantes. Mais recentemente, teme-se que a liberação de radiação de uma usina nuclear no Japão, danificada por um terremoto de grande intensidade e um *tsunami*, resulte em incidência de câncer significativamente aumentada nas áreas geográficas circunvizinhas.

A irradiação terapêutica da cabeça e do pescoço dá origem a cânceres tireóideos papilares anos depois. As propriedades oncogênicas da radiação ionizante estão relacionadas com seus efeitos mutagênicos e, com menos frequência, a mutações pontuais. Biologicamente, as quebras na dupla fita do DNA parecem ser a forma mais importante de dano ao DNA causado pela radiação.

O efeito oncogênico dos raios UV merece menção especial por ressaltar a importância do reparo do DNA na carcinogênese. A radiação UV natural derivada do sol pode causar cânceres de pele (melanomas, carcinomas de células escamosas e carcinomas de células basais). Em risco maior estão as pessoas de pele clara que vivem em locais como Austrália e Nova Zelândia, que recebem grande quantidade de sol. Os cânceres de pele não melanomas estão associados à exposição cumulativa total à radiação UV, enquanto os melanomas estão associados à exposição intermitente intensa – como ocorre no banho de sol. A luz UV exerce vários efeitos biológicos sobre as células. De particular relevância para a carcinogênese está a capacidade para danificar o DNA através da formação de dímeros de pirimidina. Esse tipo de dano ao DNA é reparado pela via de reparo de excisão de nucleotídeo. Com a extensa exposição à luz UV, os sistemas de reparo podem ser sobrecarregados e resulta o câncer de pele. Como mencionado anteriormente, os pacientes com a doença *xeroderma pigmentoso* herdada apresentam um defeito na via de reparo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de excisão de nucleotídeo. Como é de se esperar, há maior predisposição aos cânceres de pele nesse distúrbio.

Resumo

Carcinogênese por radiação

- A radiação ionizante causa quebra do cromossomo, translocações cromossômicas e, menos frequentemente, mutações pontuais, que podem afetar os genes associados ao câncer e, assim, coordenar a carcinogênese.
- Os raios UV da luz solar induzem a formação de dímeros de pirimidina dentro do DNA, o que causa mutações que podem dar origem a carcinomas de células escamosas e melanomas da pele.

Oncogênese Viral e Microbiana

Muitos vírus de DNA e RNA comprovaram ser oncogênicos em animais tão diferentes como rãs e primatas. No entanto, apesar de um exame minucioso e intenso, somente alguns vírus foram associados ao câncer humano. A discussão a seguir foca os vírus oncogênicos humanos. Também se discute o papel emergente da bactéria *H. pylori* no câncer gástrico.

Vírus RNA Oncogênicos

Embora o estudo dos retrovírus animais tenha proporcionado descobertas espetaculares sobre a base genética do câncer, somente um retrovírus humano, o vírus da leucemia de células T humano tipo 1 (HTLV-1), foi associado de forma definitiva na patogenia do câncer em seres humanos.

O HTLV-1 causa *leucemia/linfoma* de células T do adulto, uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

neoplasia que é endêmica em certas partes do Japão e da Bacia do Caribe, América do Sul e África e encontrado esporadicamente em outras partes, incluindo os Estados Unidos. No mundo todo, estima-se que 15 a 20 milhões de pessoas estão infectadas pelo HTLV-1. De forma semelhante ao vírus da imunodeficiência humana, que causa AIDS, o HTLV-1 apresenta tropismo por células T CD4 + , e esse subgrupo de células T é o principal alvo da transformação neoplásica. A infecção humana requer a transmissão de células T infectadas por relação sexual, derivados do sangue ou amamentação. A leucemia desenvolve-se apenas em cerca de 3% a 5% das pessoas infectadas, geralmente após um longo período de latência de 40 a 60 anos.

Há poucas dúvidas de que a infecção dos linfócitos T pelo HTLV-1 seja necessária para a leucemogênese, mas os mecanismos moleculares da transformação não são claros. Ao contrário de muitos retrovírus, o HTLV-1 não apresenta um oncogene viral e, ao contrário de certos retrovírus de animais, não se descobriu nenhum sítio consistente de infecção próximo a um proto-oncogene. No entanto, nas células leucêmicas, a integração viral mostra um padrão clonal. Em outras palavras, embora o local de integração viral nos cromossomos do hospedeiro seja aleatório (o DNA viral é encontrado em locais diferentes em diferentes tipos de câncer), o local de integração é idêntico em todas as células de um determinado câncer. Isso não ocorreria se o HTLV-1 fosse apenas um passageiro que infecta as células após a sua transformação; em vez disso, significa que o HTLV-1 deve ter estado presente no momento da transformação, colocando-o na "cena do crime".

O genoma do HTLV-1 contém as regiões *gag*, *pol*, *env* e regiões de repetições longas terminais típicas de todos os retrovírus, mas, em contraste com outros vírus da leucemia, contém outro gene designado como *tax*. **Várias características da atividade de transformação do HTLV-1 são atribuídas a Tax, o produto proteico do gene *tax*.** A Tax é essencial para a replicação viral, porque estimula a transcrição do RNA viral a partir das regiões de repetições longas em 5′. No entanto, a Tax também altera a transcrição de vários genes das células hospedeiras e interage com certas proteínas de sinalização das células

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hospedeiras. Ao fazê-lo, a Tax contribui para a aquisição de várias características do câncer, incluindo:

- *Aumento da sobrevivência e crescimento das células infectadas*. A Tax parece interagir com PI3 cinase e, assim, estimula a cascata de sinalização a jusante (*downstream*), que você lembrará que promove a sobrevivência celular e alterações metabólicas que aumentam o crescimento celular. A proteína Tax também aumenta a expressão da ciclina D e reprime a expressão de múltiplos inibidores de CDK, alterações que promovem a progressão do ciclo celular. Por fim, a Tax pode ativar o fator de transcrição NF-κ B, que promove a sobrevivência de muitos tipos de células, incluindo os linfócitos.
- *Aumento da instabilidade genômica.* A Tax também pode causar instabilidade genômica, interferindo nas funções de reparo do DNA e inibindo os pontos de controle do ciclo celular ativados pelo dano ao DNA. Em consonância com esses defeitos, as leucemias associadas ao HTLV tendem a ser altamente aneuploides.

As etapas precisas que levam ao desenvolvimento de leucemia/linfoma de células T adultas ainda não são conhecidas, mas um cenário plausível é mostrado a seguir. A infecção pelo HTLV-1 provoca a expansão de uma população de células policlonais não malignas através de efeitos estimuladores da Tax sobre a proliferação celular. As células T em proliferação apresentam maior risco de mutações e instabilidade genômica em decorrência dos efeitos da Tax e possivelmente outros fatores virais também. Essa instabilidade permite o acúmulo de mutações oncogênicas e, eventualmente, a emergência de uma população de células T neoplásicas monoclonal. As mutações condutoras mais comuns identificadas até o momento estão relacionadas com a melhora da sinalização do receptor de células T e estimulação da ativação de NF-kB.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Vírus de rna oncogênicos

- O HTLV-I causa leucemia de células T, que é endêmica no Japão e no Caribe.
- O genoma do HTLV-I codifica uma proteína chamada *Tax* que estimula a proliferação de células T, potencializando a sobrevivência celular e interferindo no controle do ciclo celular. Embora essa proliferação inicialmente seja policlonal, as células T em proliferação apresentam risco maior de mutações secundárias que levam, consequentemente, a uma leucemia monoclonal.

Vírus de DNA Oncogênicos

Assim como ocorreu com os vírus RNA, foram identificados vários vírus de DNA oncogênicos que causam tumores em animais. Cinco vírus de DNA – HPV, Epstein-Barr (EBV), herpes-vírus do sarcoma de Kaposi (KSHV, também chamado herpes-vírus humano 8 [HHV-8]), o poliomavírus chamado vírus das células de Merckel e o vírus da hepatite B (HBV) – são especialmente interessantes por estarem fortemente associados ao câncer humano. O KSHV e o vírus do sarcoma de Kaposi são discutidos no Capítulo 5. O vírus da célula Merkel está associado a um câncer específico, o carcinoma das células de Merkel, que é muito raro para merecer maiores detalhamentos. Os outros são apresentados aqui. Também descreveremos brevemente os efeitos oncogênicos do vírus da hepatite C, um vírus de RNA, durante a discussão sobre HBV, pois ambos os vírus compartilham uma associação com lesão hepática crônica e hepatocarcinoma.

Papilomavírus Humano

Foi identificado um grande número de tipos geneticamente distintos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de HPV. Alguns tipos (p. ex., 1, 2, 4 e 7) causam papilomas escamosos benignos (verrugas) em humanos (Caps. 18 e 24). As verrugas genitais apresentam baixo potencial maligno e também estão associadas a HPVs de baixo risco, predominantemente HPV-6 e HPV-11. Em contrapartida, os HPVs de alto risco (p. ex., tipos 16 e 18) causam vários cânceres, particularmente o carcinoma de células escamosas do colo do útero e região anogenital. Além disso, pelo menos 20% dos cânceres da orofaringe, particularmente aqueles que surgem nas tonsilas, estão associados aos HPVs de alto risco.

O potencial oncogênico do HPV pode ser relacionado com produtos de dois genes virais precoces, E6 e E7 (Fig. 6.33), cada um dos quais tem várias atividades que são pró-oncogênicas.

- *Atividades oncogênicas de E6.* A proteína E6 se liga e medeia a degradação de p53 e também estimula a expressão de TERT, a subunidade catalítica da telomerase, que se recordará que contribui para a imortalização de células. A proteína E6 dos tipos HPV de alto risco apresenta maior afinidade para p53 do que a E6 de tipos de HPV de baixo risco, uma propriedade que provavelmente contribui para a oncogênese.
- *Atividades oncogênicas da E7*. A proteína E7 tem efeitos que complementam os da E6, e todos são centralizados nas velocidades das células através do ponto de checagem do ciclo celular de G1-S. Ela liga-se à proteína RB e desloca os fatores de transcrição E2F que normalmente são sequestrados por RB, promovendo a progressão através do ciclo celular. Tal como acontece com a proteína E6 e a p53, as proteínas E7 dos tipos de HPV de alto risco apresentam maior afinidade por RB do que as proteínas E7 dos tipos de HPV de baixo risco. A proteína E7 também inativa os inibidores de CDK p21 e p27 e liga-se e presumivelmente ativa as ciclinas E e A.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

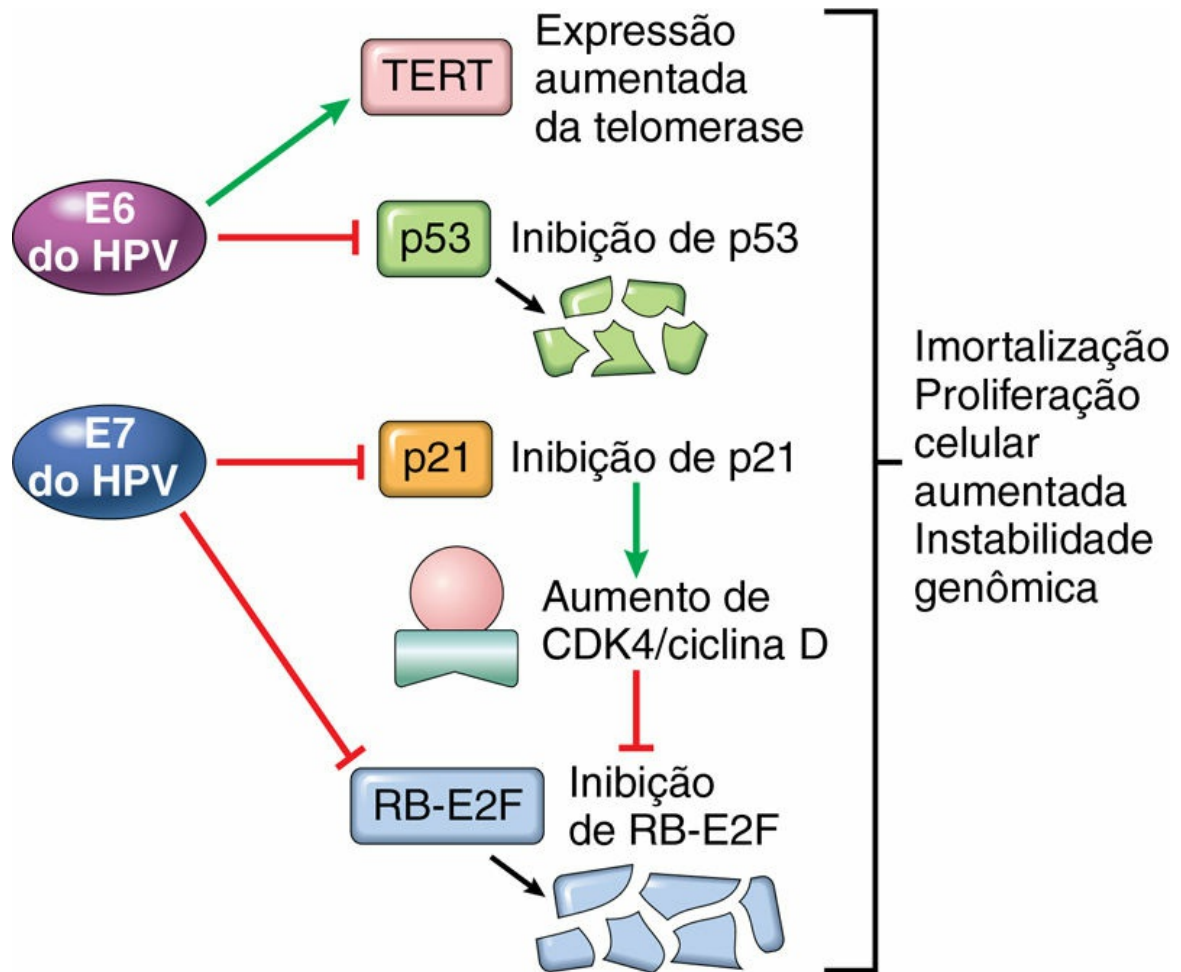



FIGURA 6.33 Efeitos transformadores das proteínas E6 e E7 do HPV. O efeito das proteínas E6 e E7 do HPV é imortalizar as células e remover as restrições sobre a proliferação celular.

Um fator adicional que contribui para o potencial oncogênico dos HPVs é a integração viral ao genoma do hospedeiro. Nas verrugas benignas, o genoma do HPV mantém-se sob a forma epissomal não integrado, enquanto nos cânceres, o genoma do HPV integra-se aleatoriamente ao genoma do hospedeiro. A integração interrompe uma região reguladora negativa no DNA viral, resultando em superexpressão das oncoproteínas E6 e E7. Além disso, as células nas quais o genoma viral se integrou exibem significativamente mais instabilidade genômica, o que pode contribuir para a aquisição de mutações pró-oncogênicas nos genes associados ao câncer no hospedeiro.

Para resumir, **os HPVs de alto risco codificam proteínas**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

oncogênicas que inativam RB e p53, ativam complexos de ciclina/CDK e combatem a senescência celular. Assim, é evidente que as proteínas do HPV promovem muitas das características do câncer. A primazia da infecção pelo HPV na causa do câncer do colo do útero é confirmada pela eficácia das vacinas contra o HPV na prevenção. No entanto, a infecção pelo próprio HPV não é suficiente para a carcinogênese, e a transformação completa requer a aquisição de mutações em genes associados ao câncer no hospedeiro, como o *RAS*. Uma proporção elevada de mulheres infectadas pelo HPV se livra da infecção por mecanismos imunológicos, mas outras não, algumas em decorrência de anormalidades imunológicas adquiridas, como as resultantes da infecção pelo HIV. Como seria de esperar, as mulheres que são coinfectadas com tipos de HPV de alto risco e HIV apresentam um risco particularmente elevado de desenvolver câncer do colo do útero.

Vírus Epstein Barr

O EBV, um membro da família de herpes-vírus, foi o primeiro vírus ligado a um tumor humano, o linfoma de Burkitt. O linfoma de Burkitt é um tumor agressivo que é endêmico em certas partes da África e ocorre esporadicamente em outros lugares. Em áreas endêmicas, as células tumorais em praticamente todos os pacientes afetados possuem o genoma do EBV. Desde a descoberta do linfoma de Burkitt, há cerca de 50 anos, o EBV foi detectado dentro das células de uma lista surpreendentemente diversificada de outros tumores, incluindo a maioria dos carcinomas nasofaríngeos e um subconjunto de linfomas de células T, linfomas de células NK, carcinomas gástricos e até mesmo, em raros casos, sarcomas, principalmente em indivíduos imunossuprimidos.

A maneira pela qual o EBV causa tumores de células B como o linfoma de Burkitt é complexa e ainda não foi totalmente compreendida, mas é mais bem descrita considerando seus efeitos nas células B normais. O EBV usa o receptor do complemento CD21 para se ligar e infectar as células B. *In vitro*, essa infecção causa proliferação de células B policlonais e geração de linhagens celulares

******ebook converter DEMO Watermarks*******

linfoblastoides B imortais. Um gene codificado pelo EBV, chamado *LMP1* (proteína latente de membrana 1), atua como oncogene, o que foi comprovado pela sua capacidade de induzir linfomas de células B em camundongos transgênicos. O *LMP1* promove a proliferação de células B, mimetizando os efeitos de um receptor de superfície-chave conhecido como CD40. Este normalmente é ativado por interação com ligantes CD40 expressos principalmente nas células T. Em contrapartida, a LMP1 é constitutivamente ativa e estimula a sinalização através das vias NF-κ B e JAK/STAT, que promove a proliferação e sobrevivência das células B. Assim, o vírus "pega emprestada" uma via de ativação de célula B normal para promover sua própria replicação, expandindo o grupo de células infectadas. Outra proteína codificada pelo EBV, a EBNA2, promove a transativação de vários genes do hospedeiro, incluindo a ciclina D e a família *SRC* de proto-oncogenes. Além disso, o genoma do EBV contém uma citocina viral, vIL-10, que foi "emprestada" a partir do genoma do hospedeiro. Esta citocina viral pode impedir que macrófagos e monócitos ativem as células T e eliminem as células infectadas pelo vírus. Em pessoas imunologicamente normais, a proliferação de células B policlonais induzida por EBV é prontamente controlada por células T citotóxicas, e o paciente afetado permanece assintomático ou experimenta um episódio autolimitado de mononucleose infecciosa. No entanto, um pequeno número de células B infectadas pelo EBV reduz a expressão das proteínas virais imunogênicas, como LMP-1 e EBNA2 e entram em um grupo de células de memória de longa duração que persiste ao longo da vida.

Dadas essas observações, como então o EBV contribui para a gênese do linfoma endêmico de Burkitt? Uma possibilidade é exibida na Figura 6.34. Nas regiões do mundo onde o linfoma de Burkitt é endêmico, infecções concomitantes, como a malária, prejudicam a competência imune, permitindo a proliferação de células B sustentadas. Eventualmente, as células T citotóxicas eliminam a maioria das células B infectadas pelo EBV, mas um pequeno número sobrevive. Parece que as células do linfoma emergem desta população residual apenas com a aquisição de mutações específicas,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

principalmente translocações que ativam o oncogene *MYC*. Deve-se notar que, nas áreas não endêmicas, 80% desses tumores não estão relacionados com o EBV, mas praticamente todos os tumores endêmicos e esporádicos apresentam a translocação t(8;14) ou outras translocações que desregulam *MYC*. Assim, embora os linfomas de Burkitt esporádicos sejam desencadeados por mecanismos diferentes da infecção pelo EBV, eles parecem desenvolver-se através de vias oncogênicas semelhantes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

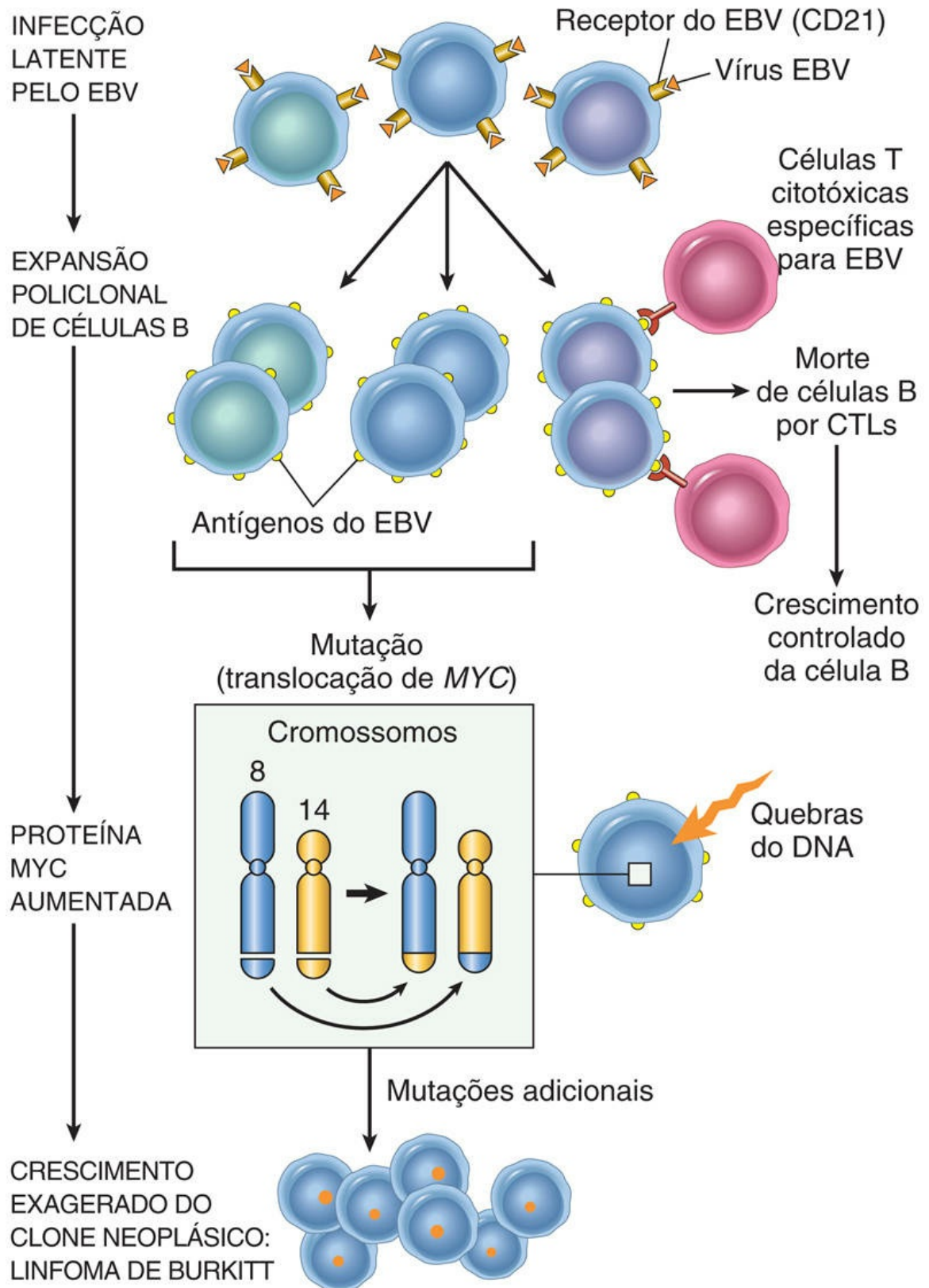



FIGURA 6.34 Possível evolução do linfoma de Burkitt induzido por EBV.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O papel oncogênico desempenhado pelo EBV é mais direto nos linfomas de células B EBV-positivos em pacientes imunossuprimidos. Alguns indivíduos com AIDS ou que fazem terapia imunossupressora para evitar a rejeição do aloenxerto desenvolvem tumores de células B EBV-positivas, muitas vezes em múltiplos locais. Essas proliferações são policlonais no início, mas podem evoluir para neoplasias monoclonais. Em contraste com o linfoma de Burkitt, os tumores em pacientes imunossuprimidos geralmente carecem de translocações *MYC* e expressam uniformemente LMP-1 e EBNA2, que, como discutido anteriormente, são antigênicas e podem ser reconhecidos pelas células T citotóxicas. Essas proliferações potencialmente letais podem ser subjugadas se a função das células T puder ser restaurada, como pode ocorrer na retirada dos fármacos imunossupressores em transplantados.

O *carcinoma nasofaríngeo* também está associado à infecção pelo EBV. Este tumor é endêmico no sul da China, em algumas partes da África e na população esquimó *inuit* do Ártico. Ao contrário do linfoma de Burkitt, 100% dos carcinomas nasofaríngeos obtidos de todas as partes do mundo contêm EBV. O local de integração do genoma viral é idêntico (clonal) em todas as células tumorais em tumores individuais, excluindo a possibilidade de ocorrência de infecção por EBV após o desenvolvimento do tumor. A associação uniforme do EBV ao carcinoma nasofaríngeo sugere que o EBV apresenta um papel central na gênese do tumor, mas (como no linfoma de Burkitt) a distribuição geográfica restrita indica que os cofatores genéticos ou ambientais, ou ambos, também contribuem para o desenvolvimento tumoral. Ao contrário do linfoma de Burkitt, a LMP-1 é expressa em células de carcinoma nasofaríngeo e, como nas células B, ativa a via NF-κB. O NF-κB, por sua vez, aumenta a expressão de fatores como VEGF e metaloproteases de matriz que podem contribuir para a oncogênese.

A relação de EBV com a patogenia do linfoma de Hodgkin, outro tumor associado ao EBV, é discutida no Capítulo 12.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Virus de dna oncogênicos

- O HPV está associado a verrugas benignas, bem como ao câncer do colo do útero.
- A oncogenicidade do HPV está relacionada com a expressão de duas oncoproteínas virais, E6 e E7, que se ligam aos supressores de tumor p53 e RB, respectivamente, neutralizando sua função.
- A E6 e E7 do HPV de alto risco (que originam o câncer) apresentam maior afinidade por seus alvos do que as E6 e E7 do HPV de baixo risco (que causam verrugas benignas).
- O EBV está envolvido na patogenia dos linfomas de Burkitt, linfomas em pacientes imunossuprimidos, linfoma de Hodgkin, tumores de células T e tumores NK incomuns, carcinoma nasofaríngeo, subconjunto de carcinoma gástrico e, raramente, sarcomas.
- Certos produtos dos genes do EBV contribuem para a oncogênese através de vias normais de proliferação das células B. O comprometimento concomitante da competência imune permite a proliferação sustentada de células B, levando eventualmente ao desenvolvimento do linfoma.

Vírus da Hepatite B (HBV) e da Hepatite C (HCV)

A evidência epidemiológica que liga a infecção crônica pelo HBV e pelo HCV com carcinoma hepatocelular é forte (Cap. 16). **Estima-se que 70% a 85% dos carcinomas hepatocelulares em todo o mundo são causados pelo HBV ou HCV.** Contudo, o modo de ação desses vírus na tumorigênese ainda não foi totalmente elucidado. O HBV e os genomas de HCV não codificam quaisquer oncoproteínas virais e, embora o DNA do HBV esteja integrado ao genoma humano, não existe um padrão consistente de integração nas células hepáticas. De

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fato, os efeitos oncogênicos do HBV e do HCV são multifatoriais, mas o efeito dominante parece ser uma inflamação crônica imunologicamente mediada com morte dos hepatócitos, levando a regeneração e danos genômicos. Embora o sistema imune geralmente seja considerado protetor, o trabalho recente demonstrou que, em um quadro de inflamação crônica não resolvida, como ocorre na hepatite viral ou na gastrite crônica causada por *H. pylori* (ver mais adiante), a resposta imune pode se tornar inadequada, promovendo a tumorigênese.

Assim como qualquer causa de lesão hepatocelular, a infecção viral crônica leva à proliferação compensatória de hepatócitos. Este processo regenerativo é auxiliado e encorajado por uma infinidade de fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas e outras substâncias bioativas produzidas por células imunes ativadas que promovem a sobrevivência celular, remodelação tecidual e angiogênese. As células imunes ativadas também produzem outros mediadores, como espécies reativas de oxigênio, que são genotóxicas e mutagênicas. Um passo molecular-chave parece ser a ativação do fator nuclear-κB (NF-κB) nos hepatócitos causados por mediadores derivados das células imunes ativadas. A ativação da via NF-κ B bloqueia a apoptose, permitindo que os hepatócitos em divisão entrem em estresse genotóxico e acumulem mutações. Embora este pareça ser o mecanismo dominante na patogenia do carcinoma hepatocelular induzido por vírus, tanto o HBV quanto o HCV também apresentam proteínas dentro dos seus genomas, que podem promover de forma mais direta o desenvolvimento do câncer. O genoma do HBV contém um gene conhecido como *HBx*, e os cânceres hepatocelulares se desenvolvem em camundongos transgênicos para HBx. A *HBx* pode, direta ou indiretamente, ativar uma variedade de fatores de transcrição e várias vias de transdução de sinal, e pode interferir na função da p53. Além disso, a integração viral pode causar rearranjos secundários de cromossomos, incluindo deleções múltiplas que podem abrigar genes supressores de tumores desconhecidos.

O HCV, um vírus de RNA, também está fortemente ligado à patogenia do câncer de fígado. Os mecanismos moleculares utilizados

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pelo HCV estão ainda menos bem-definidos do que aqueles para o HBV. Além da lesão crônica das células hepáticas e da regeneração compensatória, os componentes do genoma do HCV, como a proteína do núcleo do HCV, podem ter um efeito direto sobre a tumorigênese, possivelmente ativando diversas vias de transdução de sinal promotoras do crescimento.

Resumo

Vírus da hepatite B e hepatite C

- Entre 70% e 85% dos carcinomas hepatocelulares em todo o mundo são causados por infecção pelo HBV ou HCV.
- Os efeitos oncogênicos do HBV e do HCV são multifatoriais, mas o efeito predominante parece ser a inflamação crônica mediada imunologicamente, com lesão hepatocelular, estímulo da proliferação de hepatócitos e produção de espécies reativas de oxigênio que podem danificar o DNA.
- A proteína HBx do HBV e a proteína do núcleo (*core*) do HCV podem ativar uma variedade de caminhos de transdução de sinal que também podem contribuir para a carcinogênese.

Helicobacter pylori

A infecção pela *H. pylori* está envolvida na gênese de adenocarcinomas gástricos e linfomas gástricos. Primeiramente descrita como causa de úlceras pépticas, *H. pylori* atualmente adquiriu a duvidosa distinção de ser a primeira bactéria classificada como cancerígena.

O quadro associado ao desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico é semelhante ao do câncer de fígado induzido pelo HBV e pelo HCV. Envolve aumento da proliferação de células epiteliais em uma base de inflamação crônica. Como na hepatite viral, o meio

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inflamatório contém inúmeros agentes genotóxicos, como espécies reativas de oxigênio. A sequência de alterações histopatológicas consiste no desenvolvimento inicial de inflamação/gastrite crônica, seguida de atrofia gástrica, metaplasia intestinal das células do revestimento, displasia e câncer. Esta sequência leva décadas para se completar e ocorre em apenas 3% dos pacientes infectados. Assim como o HBV e o HCV, o genoma de *H. pylori* também contém genes diretamente envolvidos na oncogênese. As cepas associadas ao adenocarcinoma gástrico demonstraram conter uma "ilha de patogenicidade" que contém o gene A associado à citotoxina (*CagA*). Embora *H. pylori* não seja invasivo, o *CagA* é injetado nas células epiteliais gástricas, onde desencadeia inúmeros efeitos, incluindo o início de uma cascata de sinalização que simula a estimulação não regulada do fator de crescimento.

Como mencionado anteriormente, *H. pylori* está associado a um risco aumentado para o desenvolvimento de linfomas gástricos também. Os linfomas gástricos apresentam origem nas células B e, como as células B transformadas crescem em um padrão parecido com o tecido linfático associado à mucosa normal (MALT), eles foram denominados *linfomas MALT* (Cap. 12). Sua patogenia molecular ainda não foi totalmente compreendida, mas parece envolver fatores específicos em virtude da cepa de *H. pylori*, bem como fatores genéticos do hospedeiro, como polimorfismos nos promotores de citocinas inflamatórias, como IL-1β e fator de necrose tumoral (TNF). Acredita-se que a infecção por *H. pylori* leve à ativação de células T reativas ao *H. pylori*, que, por sua vez, causam proliferação de células B policlonais. Com o tempo, um tumor de células B monoclonal emerge das células B em proliferação, talvez como resultado do acúmulo de mutações em genes reguladores de crescimento. De acordo com este modelo, no início da doença, a erradicação de *H. pylori* com antibióticos causa regressão do linfoma, removendo o estímulo antigênico para as células T. O linfoma MALT é, portanto, um exemplo notável de um tumor que depende dos sinais desencadeados pelas interações com células imunes do hospedeiro para o seu crescimento contínuo e sobrevivência.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Helicobacter pylori

- A infecção pelo *H. pylori* tem sido envolvida tanto no adenocarcinoma gástrico como no linfoma MALT.
- O mecanismo de câncer gástrico induzido por *H. pylori* é multifatorial, incluindo inflamação crônica imunologicamente mediada, estimulação da proliferação de células gástricas e produção de espécies reativas de oxigênio que danificam o DNA. Os genes de patogenicidade de *H. pylori*, como o *CagA*, também podem contribuir estimulando as vias do fator de crescimento.
- Acredita-se que a infecção por *H. pylori* desencadeia proliferações policlonais de células B e que eventualmente um tumor de células B monoclonal (linfoma MALT) emerge como resultado do acúmulo de mutações.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características clínicas da neoplasia

A importância das neoplasias está em seus efeitos sobre os pacientes. Embora os tumores malignos sejam, naturalmente, mais ameaçadores do que os tumores benignos, a morbidade e a mortalidade podem estar associadas a qualquer tumor, mesmo benigno. De fato, tanto os tumores malignos como benignos podem causar problemas devido a (1) localização e impacto das estruturas adjacentes, (2) atividade funcional, como a síntese hormonal ou o desenvolvimento de síndromes paraneoplásicas, (3) hemorragias e infecções quando o tumor ulcera através de superfícies adjacentes, (4) sintomas que resultam de ruptura ou infarto e (5) caquexia ou emaciação. A discussão a seguir leva em consideração os efeitos de um tumor no hospedeiro, classificação e estadiamento clínico do câncer e diagnóstico laboratorial de neoplasias.

Efeitos do Tumor no Hospedeiro

A localização do tumor é um fator crucial tanto para os benignos como para os malignos. Um adenoma hipofisário pequeno (1 cm) pode comprimir e destruir a glândula normal circundante, originando hipopituitarismo. Um leiomioma de 0,5 cm na parede da artéria renal pode bloquear o suprimento de sangue, levando a isquemia renal e hipertensão. Um carcinoma comparativamente pequeno dentro do ducto biliar comum pode induzir obstrução fatal do trato biliar.

Sinais e sintomas relacionados com a produção hormonal são frequentemente observados em pacientes com neoplasias benignas e malignas que surgem nas glândulas endócrinas. Adenomas e carcinomas que surgem nas células beta das ilhotas pancreáticas de Langerhans podem produzir hiperinsulinismo, às vezes, fatal. Da mesma forma, alguns adenomas e carcinomas do córtex suprarrenal interrompem os mecanismos homeostáticos, elaborando hormônios esteroides (p. ex., aldosterona, que induz retenção de sódio, hipertensão e hipocalemia). Essa atividade hormonal é mais provável

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que ocorra na presença de um tumor benigno bem diferenciado do que com um carcinoma correspondente.

Um tumor pode ulcerar através de uma superfície, com consequente sangramento ou infecção secundária. As neoplasias benignas ou malignas que se projetam para o interior do lúmen intestinal podem ser apreendidas pela tração peristáltica do intestino, causando intussuscepção (Cap. 15) e obstrução ou infarto intestinal.

Caquexia do Câncer

Muitos pacientes com câncer sofrem perda progressiva da gordura corporal e da massa corporal magra, acompanhada por profunda fraqueza, anorexia e anemia – uma condição referida como *caquexia*. Existe alguma correlação entre o tamanho e a extensão da disseminação do câncer e a gravidade da caquexia. No entanto, a caquexia não é causada pelas demandas nutricionais do tumor. Embora pacientes com o câncer muitas vezes se tornam anoréxicos, atualmente, as evidências indicam que a caquexia é resultado da ação de fatores solúveis, como citocinas produzidas pelo tumor e pelo hospedeiro, em vez da redução da ingestão alimentar. Em pacientes com câncer, o gasto calórico permanece elevado e a taxa metabólica basal está aumentada, apesar da reduzida ingestão de alimentos. Isso contrasta com a redução da taxa metabólica que ocorre como uma resposta adaptativa à fome. A base dessas anormalidades metabólicas ainda não foi totalmente compreendida. Suspeita-se que o TNF e outras citocinas produzidas por macrófagos em resposta às células tumorais ou pelas próprias células tumorais sejam os mediadores da caquexia. O TNF suprime o apetite e inibe a ação da lipase lipoproteica, evitando a liberação de ácidos graxos livres das lipoproteínas. Não há tratamento satisfatório para a caquexia do câncer além da remoção da causa subjacente, o tumor.

Síndromes Paraneoplásicas

Os complexos sintomas que ocorrem em pacientes com câncer e que não podem ser facilmente explicados pela disseminação local ou distante do tumor ou pela elaboração de hormônios nativos ao

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tecido de origem do tumor são denominados *síndromes paraneoplásicas*. Eles aparecem em 10% a 15% dos pacientes com câncer, e seu reconhecimento clínico é importante por várias razões:

- Tais síndromes podem representar a manifestação mais inicial de uma neoplasia oculta.
- Nos pacientes afetados, as alterações patológicas podem estar associadas a doenças clínicas significativas e podem até ser letais.
- O complexo de sintomas pode simular a doença metastática, confundindo assim o tratamento.

As síndromes paraneoplásicas são diversas e estão associadas a muitos tumores diferentes (Tabela 6.6). **As síndromes paraneoplásicas mais comuns são a hipercalcemia, a síndrome de Cushing e a endocardite trombótica não bacteriana** e as neoplasias mais frequentemente associadas a estas e outras síndromes são o câncer de pulmão e mama e as doenças malignas hematológicas. A hipercalcemia em pacientes com câncer é multifatorial, mas o mecanismo mais importante é a síntese de uma proteína relacionada com o paratormônio (PTHrP) por células tumorais. Também estão envolvidos outros fatores derivados do tumor, como o TGF-α e a forma ativa da vitamina D. Outro mecanismo possível para hipercalcemia é a doença metastática osteolítica generalizada do osso; observe, no entanto, que hipercalcemia resultante das metástases esqueléticas não constitui uma síndrome paraneoplásica. A síndrome de Cushing que surge como um fenômeno paraneoplásico geralmente está relacionada com a produção ectópica de ACTH ou de polipeptídeos semelhantes ao ACTH pelas células cancerosas, como ocorre no carcinoma de pequenas células do pulmão.

Tabela 6.6

Síndromes Paraneoplásicas

		Mecanismo(s)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Síndrome Clínica	Principais Formas de Neoplasia	Causador(es)/Agente(s)
Endocrinopatias		
Síndrome de Cushing	Carcinoma de células pequenas do pulmão	ACTH ou substância semelhante ao ACTH
	Carcinoma pancreático	
	Tumores neurais	
Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético	Carcinoma de células pequenas do pulmão; neoplasias intracranianas	Hormônio antidiurético ou hormônio natriurético atrial
Hipercalcemia	Carcinoma de células escamosas do pulmão	Proteína relacionada com o paratormônio, TGF-α
	Carcinoma de mama	
	Carcinoma renal	
	Leucemia/linfoma de células T adultas	
Hipoglicemia	Fibrossarcoma	Insulina ou substância semelhante à insulina
	Outros sarcomas mesenquimais	
	Carcinoma de ovário	
Policitemia	Carcinoma renal	Eritropoetina
	Hemangioma cerebelar	
	Carcinoma hepatocelular	
Síndrome de Nervo e Músculo		
Miastenia	Carcinoma broncogênico, timoma	Imunológico
Distúrbios dos sistemas nervoso central e periférico	Carcinoma de mama, teratoma	Imunológico
Distúrbios Dermatológicos		
Acantose *nigricans*	Carcinoma gástrico	Imunológico; secreção do fator de crescimento epidérmico
	Carcinoma do pulmão	
	Carcinoma uterino	
Dermatomiosite	Carcinoma broncogênico e de mama	Imunológico
Alterações Ósseas, Articulares e de Tecido Mole		
Osteoartropatia hipertrófica e baqueteamento dos dedos	Carcinoma broncogênico	Desconhecido
Alterações Vasculares e Hematológicas		
Trombose venosa (fenômeno de Trousseau)	Carcinoma pancreático	Produtos tumorais (mucinas que ativam a coagulação)
	Carcinoma broncogênico	
	Outros cânceres	
Endocardite trombótica não bacteriana	Cânceres avançados	Hipercoagulabilidade
Anemia	Timoma	Imunológico
Outras		
Síndrome nefrótica	Vários cânceres	Antígenos tumorais, imunocomplexos

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; *IL-I*, interleucina 1; *TGF-α*, fator de transformação de crescimento; *TNF*, fator de necrose tumoral.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As síndromes paraneoplásicas também podem se manifestar como hipercoagulabilidade, levando a trombose venosa e endocardite trombótica não bacteriana (Cap. 11). Outras manifestações são o baqueteamento dos dedos e a osteoartropatia hipertrófica em pacientes com carcinoma pulmonar (Cap. 13). Outras manifestações serão abordadas nas seções de discussão de cânceres dos vários órgãos do corpo.

Graduação e Estadiamento do Câncer

Métodos para quantificar a provável agressividade clínica de uma determinada neoplasia e sua aparente extensão e disseminação em um paciente são necessários para se realizar um prognóstico preciso e para comparar resultados finais de vários protocolos de tratamento. Por exemplo, os resultados do tratamento de um adenocarcinoma da tireoide bem diferenciado, que fica localizado na glândula tireoide, serão muito diferentes dos resultados alcançados no tratamento de um câncer de tireoide altamente anaplásico que invadiu os órgãos na região do pescoço. Os sistemas de estadiamento foram desenvolvidos para expressar, pelo menos em termos semiquantitativos, o nível de diferenciação, ou *grau*, e extensão da disseminação de um câncer no paciente, ou *estágio* (ou *estádio*), como parâmetros da gravidade clínica da doença. É necessário observar que, **quando comparado à classificação (ou graduação), o estadiamento provou ser de maior valor clínico.**

- *Graduação (classificação)*. A graduação histológica de um câncer baseia-se no grau de diferenciação das células tumorais e, em alguns tipos de câncer, no número de mitoses e na presença de certas características arquitetônicas. Os esquemas de classificação evoluíram para cada tipo de malignidade e geralmente variam entre duas categorias (de baixo grau e alto grau) a quatro categorias. Os critérios para os graus individuais variam nos diferentes tipos de tumores e, portanto, não são detalhados aqui, mas todos tentam, em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

essência, avaliar a extensão em que as células tumorais se assemelham, ou não, às suas contrapartes normais. Embora a classificação histológica seja útil, a correlação entre a aparência histológica e o comportamento biológico não é perfeita. Em reconhecimento a este problema e para evitar uma quantificação artificial, é prática comum caracterizar uma neoplasia específica em termos descritivos, por exemplo, adenocarcinoma bem-diferenciado secretor de mucina do estômago ou adenocarcinoma pancreático mal-diferenciado.

- *Estadiamento*. O estadiamento dos cânceres sólidos baseia-se no tamanho da lesão primária, na extensão da disseminação para os linfonodos regionais e na presença ou ausência de metástases. Atualmente, o principal sistema de estadiamento do câncer em uso é do *American Joint Committee on Cancer Staging*. Este sistema usa uma classificação chamada *sistema TNM – T* para tumor primário, *N* para envolvimento dos linfonodos regionais e *M* para metástases. O estadiamento TNM varia de acordo com formas específicas de câncer, mas existem princípios gerais. A lesão primária é caracterizada de T1 a T4 com base no tamanho, de forma crescente. O T0 é usado para indicar uma lesão *in situ*. N0 significa nenhum envolvimento de linfonodos, enquanto N1 a N3 indicariam o envolvimento progressivo em número crescente de linfonodos. M0 significa sem metástases distantes, enquanto M1, ou algumas vezes M2, reflete a presença e o número estimado de metástases.

Na prática moderna, a classificação e o estadiamento dos tumores estão sendo complementados pela caracterização molecular, descrita mais adiante.

Resumo

Características clínicas dos tumores

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Caquexia*, definida como perda progressiva da gordura e massa corporal magra, acompanhada por profunda fraqueza, anorexia e anemia, é causada pela liberação de citocinas pelo tumor ou pelo hospedeiro.
- Síndromes paraneoplásicas, definidas como complexos de sintomas sistêmicos que não podem ser explicados pela disseminação tumoral ou por hormônios apropriados ao tecido, são causados pela produção ectópica e secreção de substâncias bioativas como ACTH, PTHrP ou TGF-α.
- A graduação (classificação) dos tumores é determinada pela aparência citológica e baseia-se na ideia de que o comportamento e a diferenciação celular estão relacionados, onde os tumores pouco diferenciados apresentam comportamento mais agressivo.
- O estadiamento (extensão do tumor), determinado por exploração cirúrgica ou exame de imagem, baseia-se no tamanho, local e disseminação para linfonodos regionais e metástases a distância. O estadiamento apresenta maior valor clínico do que a graduação histológica.

Diagnóstico Laboratorial do Câncer

Todos os anos, a abordagem do diagnóstico laboratorial de câncer torna-se mais complexa, mais sofisticada e mais especializada. Para praticamente todas as neoplasias mencionadas neste texto, os especialistas caracterizaram várias subcategorias; devemos caminhar, no entanto, antes que possamos correr. Cada uma das seções a seguir tenta apresentar o formato geral, evitando o detalhamento da técnica.

Métodos Morfológicos

Na maioria dos casos, o diagnóstico laboratorial de câncer não é difícil. As duas extremidades do espectro benigno-maligno não representam problemas;, no entanto, na porção do meio encontra-se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

uma “terra de ninguém”, onde se deve caminhar com cautela. Os clínicos tendem a subestimar as contribuições que eles fazem para o diagnóstico de uma neoplasia. Os dados clínicos e radiológicos são inestimáveis para um ótimo diagnóstico patológico. Alterações induzidas por radiação na pele ou mucosa podem ser semelhantes às do câncer. Cortes histopatológicos obtidos a partir de uma biópsia no local de uma fratura cicatrizante podem simular um osteossarcoma. A avaliação laboratorial de uma lesão somente pode ser tão boa quanto a amostra submetida para o exame. O espécime deve ser adequado, representativo e estar devidamente preservado.

Várias abordagens de amostragem estão disponíveis, incluindo a excisão ou biópsia, a aspiração com agulha fina e os esfregaços citológicos. Quando a excisão de uma lesão não é possível, a seleção de um local apropriado para a biópsia de uma grande massa requer consciência de que as margens podem não ser representativas e o centro pode ser majoritariamente necrótico. O pedido de diagnóstico de *cortes congelados* às vezes é desejável, como, por exemplo, na determinação da natureza de uma lesão de massa ou na avaliação dos linfonodos regionais de um paciente com câncer para detecção de metástase. Este método, no qual uma amostra é rapidamente congelada e cortada, permite a avaliação histológica em poucos minutos. Nas mãos experientes e competentes, o diagnóstico do corte congelado é preciso, mas existem casos particulares nos quais os detalhes histológicos são mais bem visualizados pelos métodos de rotina mais demorados, portanto necessários. Nesses casos, é melhor esperar alguns dias, apesar das desvantagens, do que realizar uma cirurgia inadequada ou desnecessária.

A *aspiração com agulha fina* de tumores é outra abordagem amplamente utilizada. Envolve a aspiração de células de uma massa, seguida do exame citológico do esfregaço obtido. Este procedimento é usado com maior frequência com lesões palpáveis que afetam a mama, glândula tireoide, linfonodos e glândulas salivares. As técnicas modernas de imagem permitem a extensão do método para estruturas mais profundas, como fígado, pâncreas e linfonodos pélvicos. O uso desta modalidade de diagnóstico evita a cirurgia e os riscos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

associados. Embora isso implique algumas dificuldades, como pequeno tamanho da amostra e erros de amostragem, em mãos experientes pode ser confiável, rápida e útil.

Os *esfregaços citológicos* (*Papanicolaou*) constituem outro método de detecção do câncer. Historicamente, essa abordagem tem sido amplamente utilizada para a descoberta de carcinoma do colo do útero, muitas vezes em estágio *in situ*, mas atualmente está sendo usada para investigar muitas outras formas de lesões malignas, como carcinoma endometrial, carcinoma broncogênico, tumores de bexiga e próstata, e carcinomas gástricos; para a identificação de células tumorais em líquidos abdominais, pleurais, articulares e cerebrospinal; e, menos comumente, para avaliação de outras formas de neoplasia. As células neoplásicas são menos coesas do que as outras e estão, portanto, mais dispersas em fluidos ou secreções (Fig. 6.35). As células desprendidas obtidas são avaliadas quanto a características de anaplasia indicativas de sua origem tumoral. O controle gratificante do câncer do colo do útero é o melhor testemunho do valor do método citológico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

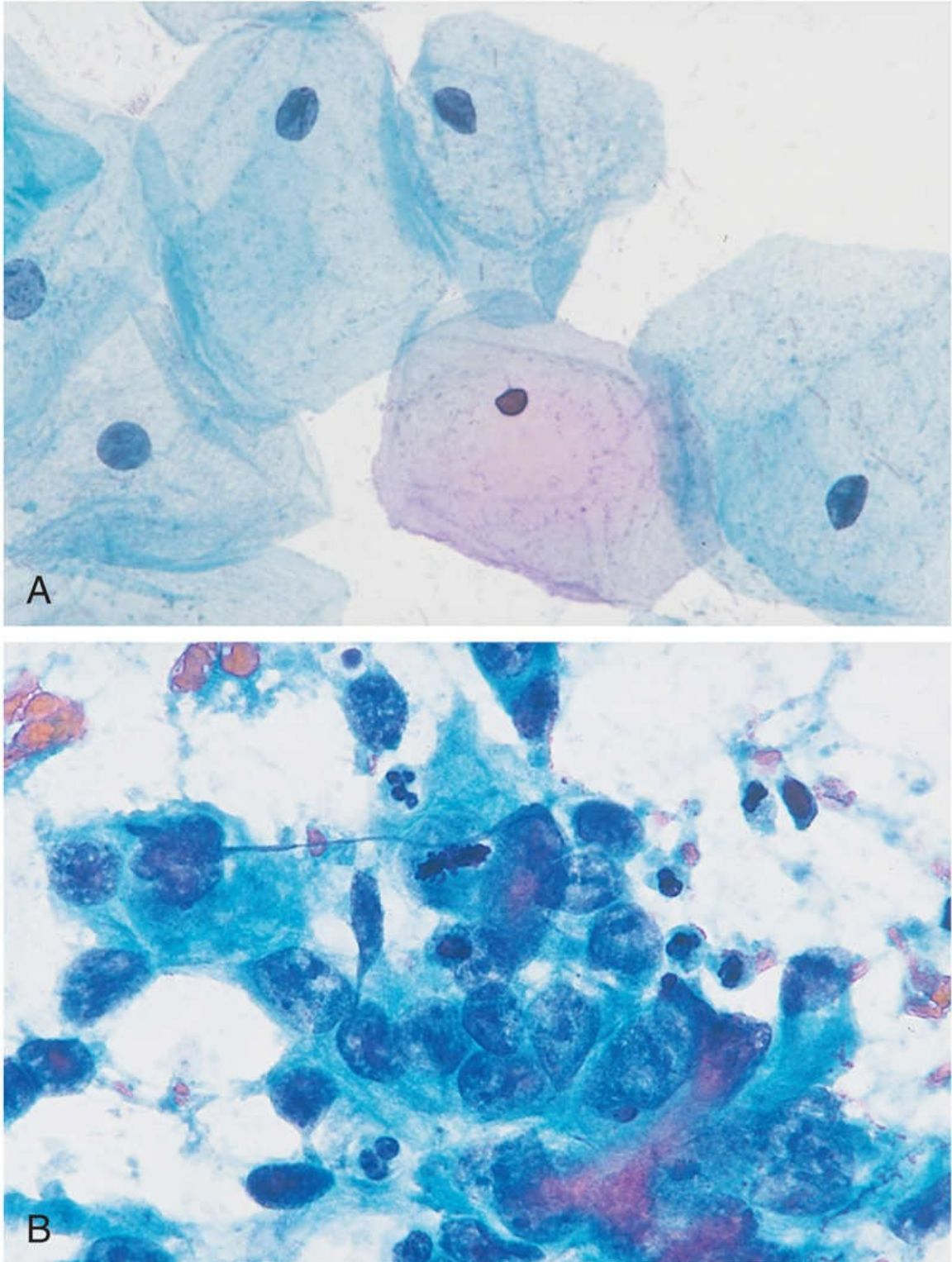



FIGURA 6.35 (A) Esfregaço de Papanicolaou normal da cérvice uterina. Células grandes, planas, com pequenos núcleos, são típicas. (B) Esfregaço anormal contendo uma lâmina de células malignas com grandes núcleos hipercromáticos. O pleomorfismo nuclear é evidente, e uma célula está em mitose. Observam-se alguns neutrófilos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

emaranhados, cujo tamanho é muito menor e com núcleos compactos, lobados. (Cortesia do Dr. Richard M. DeMay, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

A *imuno-histoquímica* oferece um poderoso complemento ao exame histológico de rotina. A detecção de citoqueratina por coloração realizada com anticorpos monoclonais específicos aponta para um diagnóstico de carcinoma indiferenciado, em vez de linfoma de grandes células. Da mesma forma, a detecção de antígeno prostático específico (PSA), em depósitos metastáticos por coloração imuno-histoquímica, permite o diagnóstico definitivo de um tumor primário na próstata. A detecção imunocitoquímica de receptores de estrogênio permite fazer o prognóstico e direciona a intervenção terapêutica nos cânceres de mama.

A *citometria de fluxo* é usada rotineiramente na classificação de leucemias e linfomas. Neste método, os anticorpos marcados com fluorocromos, contra moléculas de superfície celular e antígenos de diferenciação, são usados para obter o fenótipo de células malignas (Cap. 12).

Marcadores Tumorais

Os ensaios bioquímicos para detectar enzimas associadas a tumores, hormônios e outros marcadores tumorais no sangue não podem ser utilizados para o diagnóstico definitivo do câncer; no entanto, eles são usados com sucesso variável como testes de triagem e são úteis para monitorar a resposta à terapia ou detectar a recorrência da doença. A aplicação destes ensaios é considerada para muitas das formas específicas de neoplasias discutidas em outros capítulos, portanto, apenas alguns exemplos são aqui suficientes. O PSA, usado para detectar o adenocarcinoma da próstata, é um dos marcadores tumorais mais utilizados na prática clínica. Pode-se suspeitar de carcinoma prostático quando são encontrados níveis elevados de PSA no sangue. No entanto, a triagem de PSA também apresenta os problemas encontrados no uso de praticamente todo marcador tumoral. Embora os níveis de PSA estejam frequentemente elevados no câncer, os níveis de PSA também podem estar elevados no quadro

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de hiperplasia prostática benigna (Cap. 18). Além disso, não existe um nível de PSA que garanta que um paciente não tenha câncer de próstata. **Assim, o teste de PSA sofre de baixa sensibilidade e baixa especificidade, e seu uso como ferramenta de triagem tornou-se bastante controverso.** No entanto, o ensaio de PSA é extremamente valioso para detectar doenças residuais ou recorrência após tratamento do câncer de próstata. Outros marcadores tumorais utilizados na prática clínica incluem o antígeno carcinoembrionário (CEA), que é elaborado em carcinomas do cólon, pâncreas, estômago e mama, e alfafetoproteína (AFP), que é produzida por carcinomas hepatocelulares, remanescentes do saco vitelino nas gônadas e ocasionalmente teratocarcinomas e carcinomas de células embrionárias. Como o PSA, o CEA e a AFP podem estar elevados em várias condições não neoplásicas, portanto, também não apresentam especificidade e sensibilidade necessárias para a detecção precoce do câncer, mas podem ser úteis no monitoramento da doença após o estabelecimento do diagnóstico. Com a ressecção bem-sucedida do tumor, esses marcadores desaparecem do soro; o reaparecimento quase sempre significa recorrência. O CEA é discutido mais adiante no Capítulo 15 e a alfafetoproteína no Capítulo 16.

Diagnóstico Molecular

Um número crescente de técnicas moleculares está sendo usado para o diagnóstico de tumores e para prever seu comportamento.

- *Diagnóstico de malignidade*. Como cada célula T e célula B exibe rearranjos únicos dos seus genes dos receptores de antígenos, a detecção baseada na reação em cadeia da polimerase (PCR) dos receptores de células T ou de genes de imunoglobulina permite distinguir as proliferações monoclonais (neoplásicas) e policlonais (reativas). Muitas neoplasias hematopoéticas, bem como alguns tumores sólidos, são definidas por determinadas translocações, de forma que diagnóstico pode ser realizado por meio da detecção dessas translocações. Por exemplo, a hibridação *in situ* imunofluorescente (FISH) ou a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

análise por PCR (Cap. 7) pode ser usada para detectar translocações características do sarcoma Ewing e várias leucemias e linfomas. A detecção baseada na PCR dos transcritos *BCR-ABL* pode confirmar o diagnóstico de leucemia mieloide crônica (Cap. 12). Por fim, certas doenças malignas hematológicas são, atualmente, definidas pela presença de mutações pontuais em determinados oncogenes. Por exemplo, como mencionado anteriormente, o diagnóstico de outra neoplasia mieloide chamada *policitemia vera* requer a identificação de mutações específicas em *JAK2*, um gene que codifica uma tirosina cinase não receptora.

- *Prognóstico e comportamento*. Certas alterações genéticas estão associadas a um mau prognóstico e, portanto, a presença dessas alterações determina a terapia subsequente do paciente. Os métodos FISH e PCR podem ser utilizados para detectar a amplificação de oncogenes, como *HER2* e *NMYC*, que fornecem informações terapêuticas e prognósticas para o câncer de mama e os neuroblastomas, respectivamente. Atualmente, o sequenciamento dos genomas associados ao câncer é rotina em alguns centros, permitindo a identificação de mutações pontuais em genes do câncer, como em *TP53,* que prediz os resultados desfavoráveis em muitos diferentes tipos de câncer. Embora ainda não seja um “protocolo padrão de cuidado”, estão em andamento esforços para desenvolver testes que avaliem a resposta imune do hospedeiro aos tumores, por exemplo, quantificando o número de células T citotóxicas infiltradas, de forma que também é útil para avaliar o prognóstico.
- *Detecção de doença residual mínima*. Outro uso emergente de técnicas moleculares é para a detecção de doença residual mínima após o tratamento. Por exemplo, a detecção de transcritos de *BCR-ABL* por PCR constitui um meio de medição de doença residual em pacientes tratados para leucemia mieloide crônica. O reconhecimento de que praticamente todos os tumores avançados estão associados a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células tumorais circulantes intactas e produtos derivados de tumores (p. ex., DNA de tumor circulante livre de células) levou ao interesse em seguir a carga do tumor através de exames de sangue sensíveis concebidos para identificar sequências de ácido nucleico específicas do tumor.

- *Diagnóstico de predisposição hereditária ao câncer*. A mutação da linhagem germinativa de vários genes supressores de tumor, como o *BRCA1*, aumenta o risco de um paciente desenvolver certos tipos de câncer. Assim, a detecção destes alelos mutados pode permitir que o paciente e o médico elaborem um protocolo de rastreio agressivo, bem como a oportunidade para a cirurgia profilática. Além disso, essa detecção permite o aconselhamento genético de familiares em risco.
- *Tomada de decisão terapêutica*. Terapias que visam diretamente às mutações específicas estão cada vez mais sendo desenvolvidas e, portanto, a detecção de tais mutações em um tumor pode orientar o desenvolvimento de uma terapia direcionada, conforme discutido mais adiante. Atualmente, está se tornando evidente que certas mutações-alvo podem transgredir as categorias morfológicas. Um exemplo envolve a substituição de uma valina por glutamato no aminoácido 600 (V600E) da serina/treonina cinase BRAF, que você lembrará que está situada a jusante de *RAS* na via de sinalização do fator de crescimento. Os melanomas com a mutação BRAF V600E respondem bem aos inibidores de BRAF, enquanto os melanomas sem essa mutação não apresentam qualquer resposta. Posteriormente, percebeu-se que a mesma mutação V600E também está presente em um subconjunto de muitos outros tipos diferentes de câncer, incluindo carcinomas do cólon e tireoide, a maioria das leucemias de células pilosas e muitos casos de histiocitose de células de Langerhans (Fig. 6.36). Esses tumores são morfologicamente diversos e possuem células de origem distintas, mas compartilham lesões oncogênicas idênticas em uma via comum de pró-crescimento.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

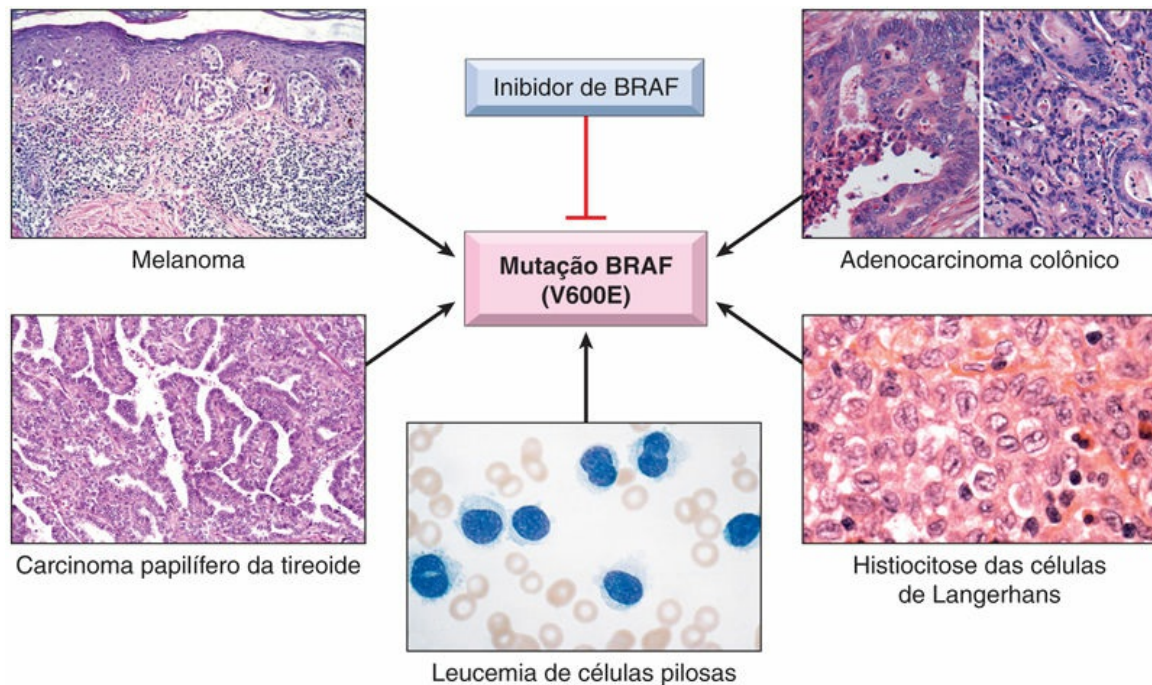



FIGURA 6.36 Diversos tipos de tumores que compartilham uma mutação comum, BRAF (V600E), podem ser candidatos aos tratamentos com os mesmos inibidores de BRAF.

Perfil Molecular de Tumores: o Futuro do Diagnóstico do Câncer

Até recentemente, estudos moleculares de tumores envolveram a análise de genes individuais. No entanto, nos últimos anos, ocorreu a introdução de tecnologias revolucionárias que podem rapidamente sequenciar todo um genoma; avaliar modificações epigenéticas em todo o genoma (o epigenoma); quantificar todos os RNAs expressos em uma população de células (o transcriptoma); medir muitas proteínas simultaneamente (o proteoma); e tirar "um instantâneo" de todos os metabólitos da célula (o metaboloma). Assim, o diagnóstico, o tratamento e o estudo do câncer entraram na era dos "ômicas/omas".

O método mais comum para a análise em larga escala da expressão de RNA, em uso em laboratórios de pesquisa, baseou-se em microarranjos de DNA, mas os métodos mais recentes envolvendo sequenciamento de RNA que oferecem uma avaliação mais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

abrangente e quantitativa da expressão do RNA estão começando a suplantar os métodos mais antigos. No entanto, o RNA é propenso à degradação e é um analito mais difícil de trabalhar do que o DNA na prática clínica. Além disso, o sequenciamento de DNA é tecnicamente mais simples do que o sequenciamento do RNA, permitindo o desenvolvimento de métodos que dependem de sequenciamento massivamente paralelo (o chamado "sequenciamento da próxima geração" [NextGen]) que pode ser prontamente realizado em praticamente qualquer amostra de tecido (Cap. 7). O aumento da capacidade de sequenciamento de DNA e a velocidade com que esses métodos progrediram na última década foram de "tirar o fôlego" e são acompanhados por uma diminuição igualmente notável no custo. O primeiro esboço razoavelmente completo da sequência do genoma humano, lançado em 2003, levou 12 anos de trabalho e custou cerca de US$ 2.700.000.000. O custo do sequenciamento do genoma completo agora diminuiu para menos de US$ 5.000 em alguns laboratórios comerciais, tornando o teste acessível. Atualmente, usando o sequenciamento NextGen, o processo de todo o genoma de um determinado tumor pode ser concluído em apenas algumas semanas, o que inclui o tempo necessário para a tarefa extraordinariamente complexa de montagem e análise dos dados do sequenciamento.

Esses avanços permitiram o sequenciamento sistemático e catalogação de alterações genômicas em vários tipos de câncer humano, um esforço patrocinado pelo National Cancer Institute chamado The Cancer Genome Atlas (TCGA). O principal impacto do sequenciamento do genoma do câncer até o momento tem sido na área da pesquisa: identificação de novas mutações subjacentes em vários tipos de câncer; descrição de todo o leque de lesões genéticas encontradas em cânceres individuais; e uma maior apreciação da heterogeneidade genética que existe em cânceres individuais, de área para área. Embora seja possível realizar um processo de sequenciamento para manejar os pacientes, a maioria dos esforços no domínio clínico está focado no desenvolvimento de métodos de sequenciamento que permitem a identificação de lesões genéticas "passíveis de ação" em tempo hábil a um custo razoável. Tais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

abordagens parecem particularmente aplicáveis a tumores, como carcinomas pulmonares, que são geneticamente diversos e requerem uma abordagem ”personalizada“ para que a terapia-alvo seja bem-sucedida (Fig. 6.37). Assim, a tendência atual em laboratórios de diagnóstico molecular é a de desenvolver métodos que permitam que várias centenas de éxons de genes-chave sejam sequenciados, simultaneamente, com ”profundidade“ suficiente (cobertura da sequência em questão) para detectar, com segurança, quaisquer mutações que possam estar presentes em tão poucas quanto 5% das células tumorais. Um segundo método que está avançando para a prática clínica envolve o uso de matrizes de DNA para identificar alterações no número de cópias de DNA, como amplificações e deleções. As matrizes contendo as sondas que abrangem todo o genoma, em algum espaçamento padrão, podem detectar todas as menores aberrações de número de cópias, fornecendo informações que são complementares às obtidas a partir do sequenciamento de DNA focado. Outras ”ômicas/omas“, como a proteômica e a epigenômica, atualmente estão sendo usadas principalmente no campo da pesquisa clínica; no entanto, para desenvolvimento de muitos fármacos que visam o epigenoma do câncer, pode-se antecipar que os testes direcionados para avaliar o estado do epigenoma, que preveem a resposta a esses agentes logo ocorrerão.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

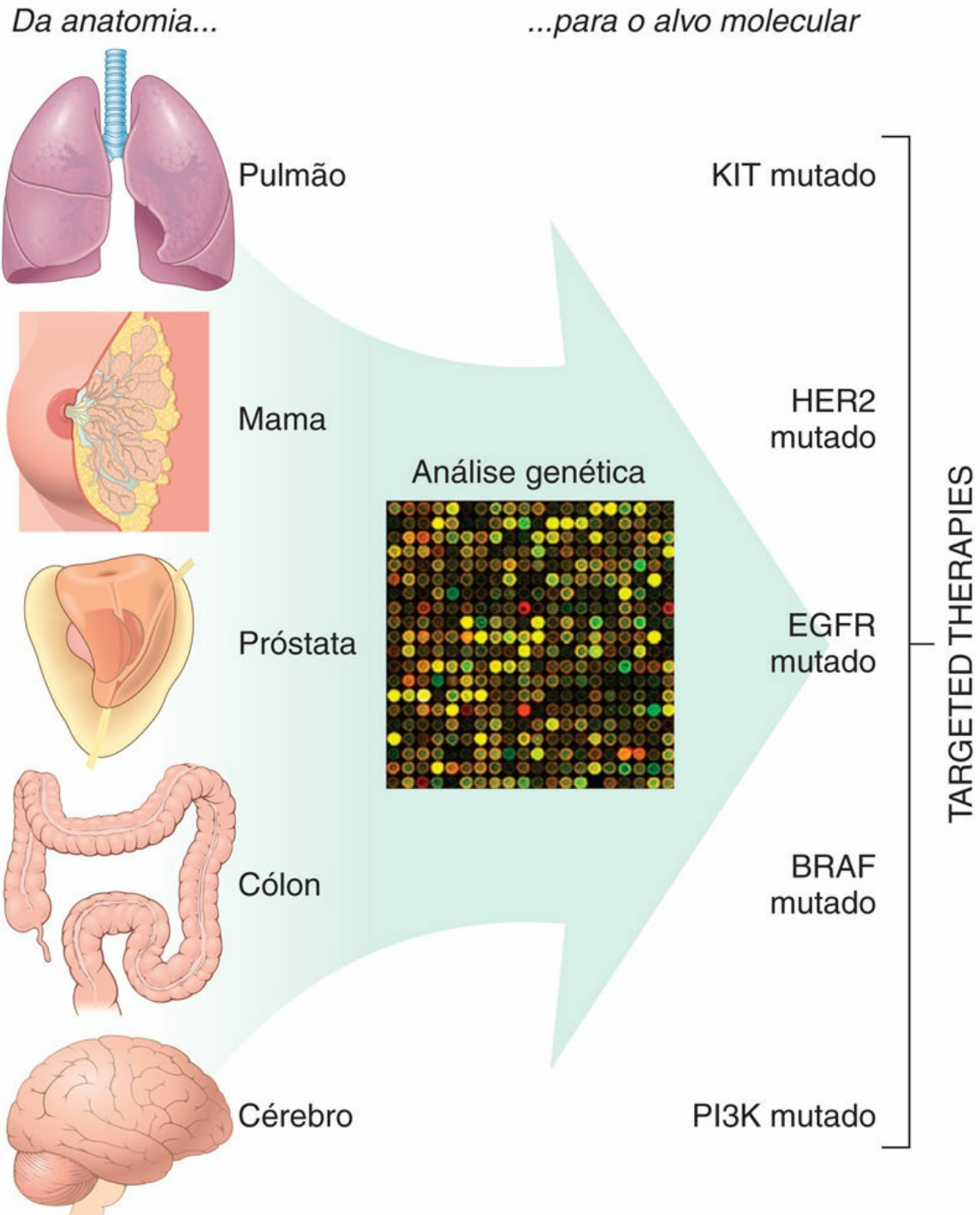



FIGURA 6.37 A análise genética dos cânceres está sendo utilizada para identificar mutações que podem ser alvo de fármacos.

A emoção criada pelo desenvolvimento de novas técnicas para a análise molecular global de tumores levou alguns cientistas a prever que o fim da histopatologia está à vista. No entanto, o exame

******ebook converter DEMO Watermarks*******

histopatológico dos tumores proporciona informações sobre características importantes dos cânceres, como anaplasia, invasividade e heterogeneidade tumoral, que não podem ser extraídas de sequências de DNA. A histopatologia, juntamente com os testes de biomarcadores *in situ* realizados em cortes de tecido, também continua a ser a melhor forma de avaliar o tumor: interações das células estromais, como angiogênese e respostas imunes do hospedeiro; sendo que estas últimas podem apresentar um papel cada vez mais importante na orientação de intervenções terapêuticas que são projetadas para neutralizar a evasão imunológica dos tumores. Assim, o que está por vir não é a substituição de um conjunto de técnicas por outro. Pelo contrário, futuramente, o diagnóstico mais preciso e a avaliação do prognóstico dos pacientes com câncer serão alcançados por meio de uma combinação de técnicas morfológicas e moleculares.

Com todos os avanços em análises genômicas e terapias direcionadas, podemos prever com segurança que estamos no "pico da idade de ouro" do diagnóstico e tratamento do tumor. Aqueles de vocês que estão na faculdade de medicina agora podem assumir com segurança que as expectativas relacionadas com os avanços rápidos no diagnóstico e tratamento do câncer serão realizadas enquanto você ainda estiver na prática clínica. Prepare-se!

Resumo

Diagnóstico laboratorial do câncer

- Diversas abordagens de amostragem existem para o diagnóstico de tumores, incluindo excisão, biópsia, aspiração com agulha fina e esfregaços citológicos.
- Estudos de imuno-histoquímica e citometria de fluxo ajudam no diagnóstico e classificação dos tumores, pois diferentes padrões de expressão de proteínas definem diferentes quadros.
- As proteínas séricas liberadas pelos tumores, como o PSA,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

podem ser usadas para detectar populações de células cancerosas e monitorar a recidiva após o tratamento.

- As análises moleculares são utilizadas para determinar o diagnóstico e o prognóstico, detectar doença residual mínima e diagnosticar pacientes com predisposição hereditária ao câncer.
- O perfil molecular de tumores por expressão de RNA, sequenciamento do DNA e matrizes dos números de cópias do DNA são úteis na estratificação molecular de tumores, que outrora eram idênticos ou naqueles de histogênese distinta, mas que compartilham uma mutação, com o propósito de tratamento direcionado e avaliação prognóstica.
- Ensaios para detecção de células tumorais circulantes e de DNA eliminado no sangue, fezes, escarro e urina estão em desenvolvimento.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis*. 2010;31:9–18. [Uma revisão que discute a importância dos telômeros e da telomerase.]

Bai L, Wang S. Targeting apoptosis pathways for new cancer therapeutics. *Annual Rev Med*. 2014;65:139–155. [Uma revisão das vias de apoptose e estratégias terapêuticas para ativá-las nas células cancerosas.]

Burkhart DL, Sage J. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:671–682. [Uma revisão sobre as funções da Rb.]

Cilloni D, Saglio G. Molecular pathways: BCR-ABL. *Clin Cancer Res*. 2012;18:930–937. [Uma discussão sobre as conseqüências funcionais e o significado clínico da atividade aberrante da tirosina cinase na leucemia mieloide crônica mediada pela atividade enzimática constitutiva de BCR-ABL.]

Coussens LM, Zitvogel L, Palucka AK. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science*. 2013;339:286–291. [Uma discussão de estudos clínicos e experimentais que descreve os papéis pró-tumorigênicos das células imunes que provocam inflamação associada ao câncer.]

Hanahan D, Coussens L. Accessories to the crime: functions of cell recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012;20:309–322. [Uma revisão que discute o papel do estroma no câncer.]

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer (2011): the next generation. *Cell*. 2011;144:646–674. [Um reexame das características do câncer.]

Joerger AC, Fersht AR. The p53 pathway: Origins, inactivation in cancer, and emerging therapeutic approaches. *Annu Rev Biochem*. 2016;85:375–404. [Uma ampla discussão sobre as funções da p53 e a disfunção no câncer, com o objetivo de desenvolver novas terapias contra o câncer.]

Lord C, Ashworth A. BRCAness revisited. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:110–120. [Uma discussão sobre como BRCAs funcionam como supressores de tumores e como isso age na terapia para tumores com evidência de disfunção de BRCA.]

Manning AL, Dyson NJ. RB: mitotic implications of a tumour suppressor. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:220–226. [Além das funções bem estabelecidas de RB no controle da progressão e proliferação do ciclo celular, esta revisão descreve outras funções emergentes de supressão de tumores, como o manutenção da estabilidade genômica.]

Martinez P, Blasco MA. Telomeric and extra-telomeric roles for telomerase and the telomere-binding proteins. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:161–176. [Uma revisão que discute o papel das proteínas teloméricas na imortalização de células cancerosas e outras funções emergentes não teloméricas que também podem contribuir para a oncogênese.]

Massagué J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumour cells. *Nature*. 2016;529:298–306. [Uma discussão sobre os conceitos para explicar a metástase.]

Munoz-Espin D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Ver Mol Cell Biol*. 2014;15:482–496. [Uma discussão sobre os mecanismos da senescência e sua potencial relevância terapêutica.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Nieto MA, Huang RY-J, Jackson RA, et al. EMT: 2016. *Cell*. 2016;166:21–45. [Uma ampla discussão sobre as causas e consequências da transição epitelial-mesenquimal no câncer.]

Pickup M, Novitskly S, Moses HL. The roles of TGF-β in the tumor microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2013;13:788–799. [Uma revisão discutindo os efeitos promotores de tumor do TGF-β.]

Stine ZE, Walton ZE, Altman BJ, et al. MYC, metabolism, and cancer. *Cancer Discov*. 2015;5:1024–1039. [Uma revisão sobre conexões entre o MYC e o metabolismo das células malignas.]

Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature*. 2009;458:719–724. [Um excelente resumo sobre as tecnologias de sequenciamento de última geração e sua aplicação no câncer.]

van Roy F. Beyond E-cadherin: roles of other cadherin superfamily members in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:121–134. [Uma revisão discutindo o papel dos membros da família da caderina no câncer.]

Ward PS, Thompson C. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell*. 2012;21:297–308. [Comentários sobre as vias moleculares da reprogramação do metabolismo energético no câncer e o surgimento de ”oncometabólitos”.]

Welti J, Loges S, Dimmeler S, et al. Recent molecular discoveries in angiogenesis and anti-angiogenesis therapies in cancer. *J Clin Invest*. 2013;123:3190–3200. [Uma discussão sobre os mecanismos angiogênicos e os sucessos e desafios da terapia antiangiogênica no câncer.]

White E. The role of autophagy in cancer. *J Clin Invest*. 2016;125:42–46. [Uma discussão sobre as diversas possíveis contribuições da autofagia para o câncer.]

---

[*] *Nota da Revisão Científica*: Tumor é uma terminologia genérica que descreve um aumento de volume tecidual. Assim, esse termo é aplicado na descrição dos sinais cardinais da inflamação como: “calor, rubor, tumor, dor e perda de função do tecido”; para coleções de sangue, como os hematomas e, claro, para os processos neoplásicos.

[*] *Nota da Revisão Científica*: Essa regra, para a nomenclatura neoplásica, é empregada para algumas neoplasias de origem mesenquimal.

[*] *Nota da Revisão Científica*: Pequenas deleções ou inserções de um ou mais nucleotídeos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças Genéticas e Pediátricas

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças Genéticas

A conclusão do Projeto Genoma Humano foi um marco histórico no estudo das doenças humanas. Por meio dele, foi estabelecido que os humanos possuem cerca de 25.000 genes codificantes de proteínas, muito menos do que os 100.000 previamente estimados e quase a metade da quantidade da modesta planta de arroz *(Oryza sativa)*! O esclarecimento desta "arquitetura genética" está começando a desvendar os segredos por trás das doenças herdadas e adquiridas. Tecnologias poderosas agora permitem que se apliquem as sequências dos genes humanos na análise das doenças humanas. As atuais tecnologias de sequenciamento de "próxima geração" de alto desempenho são capazes de sequenciar o exoma (o conjunto completo dos genes codificantes) humano rotineiramente em cerca de 2 dias pelo custo relativamente baixo de US$ 1.000,00. A velocidade e os custos reduzidos do sequenciamento de DNA estão cada vez mais facilitando a aplicação da "medicina personalizada" (também conhecida como "medicina de precisão") no tratamento do câncer e de outras doenças com componente genético.

Como os distúrbios da infância possuem origem genética, as doenças do desenvolvimento e pediátricas são discutidas juntamente com as doenças genéticas neste capítulo. Entretanto, deve-se ter em mente que nem todas as doenças genéticas manifestam-se na infância ou na juventude, e que, por outro lado, grande parte das doenças pediátricas não apresenta origem genética. A esta última categoria pertencem as doenças resultantes da imaturidade de sistemas de órgãos. Nesse contexto, convém esclarecer três termos comumente utilizados: hereditário, familiar e congênito. Os *distúrbios hereditários*, por definição, derivam-se de um dos progenitores do indivíduo, são transmitidos pelos gametas através de gerações e, portanto, são familiais. O termo *congênito* simplesmente significa "presente ao nascimento". Assim, convém observar que algumas doenças congênitas não são genéticas (p. ex., sífilis congênita). Por outro lado, nem todas as doenças genéticas são congênitas; a expressão da doença

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de Huntington, por exemplo, inicia-se somente após a terceira ou quarta décadas de vida.

A natureza das anormalidades genéticas contribuindo com as doenças humanas

Existem inúmeros tipos de anormalidades genéticas que afetam a estrutura e a função das proteínas, interrompendo a homeostasia celular e contribuindo com a doença.

Mutações em Genes Codificantes de Proteínas

O termo ***mutação*** refere-se a alterações permanentes no DNA. Aquelas que afetam células germinativas são transmitidas para a progênie e podem dar origem a doenças hereditárias. As mutações das células somáticas não são transmitidas à progênie, mas são importantes na origem de cânceres e de algumas malformações congênitas.

Os detalhes de mutações específicas e seus efeitos são discutidos juntamente com os distúrbios relevantes ao longo deste livro. Alguns exemplos comuns de mutações genéticas e de seus efeitos estão citados a seguir:

- As *mutações pontuais* resultam da substituição de uma única base de nucleotídeo por uma base diferente, levando à substituição de um aminoácido por outro no produto proteico. A mutação na cadeia de β-globina da hemoglobina que leva à anemia falciforme é um exemplo excelente de uma mutação pontual que altera o significado do código genético. Essas mutações são, às vezes, denominadas mutações *missense* (troca de sentido). Em contraste, certas mutações pontuais podem transformar um códon de aminoácido em um códon de terminação de cadeia ou códon de parada. Estas *mutações nonsense* (sem sentido) interrompem a tradução e, na maior parte dos casos, os RNAs são rapidamente degradados, em um fenômeno denominado *decaimento mediado por nonsense*,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

resultando na formação de pouca ou nenhuma proteína.

- As *mutações frameshift (deslocamento de leitura)* ocorrem quando a inserção ou deleção de um ou dois pares de base altera a matriz de leitura do filamento de DNA.
- As *mutações por repetição de trinucleotídeos* pertencem a uma categoria especial, visto que tais mutações caracterizam-se pela amplificação de uma sequência de três nucleotídeos. Embora a sequência específica de nucleotídeos que sofre amplificação varie de acordo com o distúrbio, todas as sequências afetadas compartilham os nucleotídeos guanina (G) e citosina (C). Por exemplo, na síndrome do X frágil, prototípica desta categoria de distúrbios, há de 200 a 4.000 repetições em *tandem* da sequência CGG em um gene denominado *FMR1*. Em populações normais, a quantidade de repetições é pequena, em média 29. As expansões das sequências de trinucleotídeos impedem a expressão normal do gene *FMR1*, levando, assim, ao retardo mental. Outra característica distinta das mutações por repetição de trinucleotídeos é que são dinâmicas (p. ex., o grau de amplificação aumenta durante a gametogênese). Essas características, discutidas em detalhes mais adiante neste capítulo, influenciam o padrão de herança e as manifestações fenotípicas das doenças causadas por esta classe de mutações.

Alterações Não Mutacionais em Genes Codificantes de Proteínas

Além das alterações nas sequências de DNA, os genes codificantes também podem sofrer variações estruturais, tais como alterações nos números de cópias – *amplificações* ou *deleções* – ou *translocações*, que resultam em perda ou ganho aberrantes da função proteica. Assim como nas mutações, alterações estruturais na linhagem germinativa podem ocorrer; ou podem ser adquiridas por determinados tecidos somáticos. Em inúmeros casos, alterações patogênicas germinativas envolvem uma porção contígua de um cromossomo, ao invés de um único gene, conforme ocorre na síndrome da microdeleção do 22q,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

discutida adiante. Com a ampla disponibilidade da tecnologia de sequenciamento de próxima geração para avaliar a variação no número de cópias em altíssima resolução por todo o genoma, foram agora descobertas alterações estruturais patogênicas em distúrbios comuns, como o autismo. Alguns cânceres apresentam frequentemente alterações estruturais adquiridas somaticamente, incluindo amplificações, deleções e translocações. O assim chamado "cromossomo Filadélfia" – translocação t(9;22) entre os genes *BCR* e *ABL* na leucemia mieloide crônica (Cap. 12) – é um exemplo clássico.

Alterações em RNAs Não Codificantes

Cabe ressaltar que, até há pouco tempo, o foco principal da busca gênica era a descoberta de genes que codificam proteínas. No entanto, estudos recentes indicam que um grande número de genes não codifica proteínas. Em vez disso, os produtos não codificados desses genes – conhecidos como "RNAs não codificantes (*non-coding RNAs* – ncRNAs)" – exercem funções regulatórias fundamentais. Apesar de haver muitas famílias distintas de ncRNAs, os dois exemplos mais importantes – pequenas moléculas de RNA, denominadas microRNAs (miRNAs) e RNAs longos não codificantes (*long non-coding RNAs* – lncRNAs) – foram discutidos no Capítulo 1.

Com esta breve revisão a respeito da natureza das anormalidades que contribuem com a patogenia das doenças humanas, podemos voltar nossa atenção para as três principais categorias de distúrbios genéticos:

- *Distúrbios mendelianos decorrentes de mutações em genes únicos.* As anormalidades genéticas apresentam alta penetrância, o que significa que a maior parte dos indivíduos que herdam a anomalia apresenta efeitos fenotípicos. Estas doenças são hereditárias e familiais. Incluem inúmeras condições incomuns, tais como doenças de armazenamento e erros inatos do metabolismo.
- *Distúrbios complexos envolvendo múltiplos genes, bem como influências ambientais.* Estas são, por vezes, denominadas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

doenças multifatoriais. Incluem alguns dos distúrbios mais comuns da humanidade, como hipertensão, diabetes e doenças alérgicas e autoimunes.

- *Doenças geradas por anormalidades cromossômicas,* incluindo as alterações na quantidade e na estrutura dos cromossomos. Diversas anormalidades raras de desenvolvimento são atribuídas a alterações cromossômicas.
- *Outras doenças genéticas,* as quais envolvem mutações de genes únicos, mas que não seguem as regras básicas da herança mendeliana. Estes distúrbios de genes únicos com padrões de herança não clássicos incluem aqueles decorrentes de mutações de repetições de trinucleotídeos (tripleto) ou de mutações no DNA mitocondrial, além daqueles em que a transmissão é influenciada por um fenômeno epigenético denominado *imprinting* genômico. Cada uma destas quatro categorias será discutida separadamente.

Distúrbios mendelianos: doenças causadas por defeitos em genes únicos

Os defeitos em genes únicos (mutações) seguem os conhecidos padrões de herança mendelianos (Tabelas 7.1 e 7.2). Embora individualmente raros, juntos são responsáveis por aproximadamente 1% das admissões de adultos em hospitais e por cerca de 6 a 8% de todas as admissões em hospitais pediátricos. A seguir, estão listados alguns princípios e ressalvas acerca dos distúrbios mendelianos:

- **As mutações envolvendo um único gene seguem um dentre três padrões de herança: autossômico dominante, autossômico recessivo ou ligado ao X.**
- Uma mutação de um gene único pode apresentar inúmeros efeitos fenotípicos *(pleiotropismo)* e, por outro lado, mutações em diversos *loci* genéticos podem produzir o mesmo traço *(heterogeneidade genética)*. Por exemplo, a síndrome de Marfan, que resulta de um defeito básico no tecido conjuntivo, está

******ebook converter DEMO Watermarks*******

associada a vastos efeitos envolvendo esqueleto, olhos e sistema cardiovascular, todos decorrentes de uma mutação em um gene que codifica a fibrilina, que é um componente de tecidos conjuntivos. Por outro lado, diversos tipos diferentes de mutações podem causar a retinite pigmentosa, um distúrbio herdado associado à pigmentação anormal da retina, com consequente comprometimento da visão. O reconhecimento da heterogeneidade genética é importante não apenas para o aconselhamento genético, mas também para facilitar a compreensão da patogenia de distúrbios comuns, como o diabetes melito (Cap. 20).

- Cada vez mais se reconhece que as manifestações fenotípicas de mutações que afetam um único gene conhecido são influenciadas por outros *loci* genéticos, denominados modificadores de genes. Conforme será discutido adiante, na seção sobre fibrose cística, esses *loci* modificadores podem afetar a gravidade ou a extensão da doença.
- O uso da triagem pré-natal genética preventiva em populações de alto risco (p. ex., indivíduos de descendência de judeus asquenazes) tem reduzido significativamente a incidência (Tabela 7.1) de determinados distúrbios genéticos, como a doença de Tay-Sachs.

Tabela 7.1

Prevalência estimada de Distúrbios Mendelianos Selecionados entre Bebês Nascidos Vivos

Distúrbio	Prevalência Estimada
Herança Autossômica Dominante	
Hipercolesterolemia familiar	1 em 500
Doença renal policística	1 em 1.000
Esferocitose hereditária	1 em 5.000 (norte da Europa)
Síndrome de Marfan	1 em 5.000
Doença de Huntington	1 em 10.000
Herança Autossômica Recessiva	
Anemia Falciforme	1 em 500 (afrodescendentes dos Estados Unidos)*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Fibrose cística	1 em 3.200 (caucasianos dos Estados Unidos)
Doença de Tay-Sachs	1 em 3.500 (judeus asquenazes dos Estados Unidos; franco-canadenses
Fenilcetonúria	1 em 10.000
MPSs – todos os tipos	1 em 25.000
Doenças de armazenamento de glicogênio – todos os tipos	1 em 50.000
Galactosemia	1 em 60.000
Herança Ligada ao X	
Distrofia muscular de Duchenne	1 em 3.500 (homens nos Estados Unidos)
Hemofilia	1 em 5.000 (homens nos Estados Unidos)

MPS: Mucopolissacaridose.

* A prevalência do traço heterozigoto da anemia falciforme é de 1 em 12 nos afrodescendentes dos Estados Unidos.

Tabela 7.2

Bases Bioquímicas e Padrão de Herança de Distúrbios Mendelianos Selecionados

Doença	Proteína Anormal	Tipo/Função da Proteína
Herança Autossômica Dominante		
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL	Transporte do receptor
Síndrome de Marfan	Fibrilina	Suporte estrutural: matriz extracelular
Síndrome de Ehler-Danlos*	Colágeno	Suporte estrutural: matriz extracelular
Esferocitose hereditária	Espectrina, anquirina ou proteína 4.1	Suporte estrutural: membrana celular das hemácias
Neurofibromatose, tipo 1	Neurofibromina-1 (NF-1)	Regulação do crescimento
Doença renal policística do adulto	Policistina-1 (PKD-1)	Interações célula-célula e célula-matriz
Herança Autossômica Recessiva		
Fibrose cística	Regulador transmembrana da fibrose cística	Canal iônico
Fenilcetonúria	Fenilalanina hidroxilase	Enzima
Doença de Tay-Sachs	Hexosaminidase	Enzima
Imunodeficiência grave combinada	Adenosina desaminase	Enzima
Talassemias α e β†	Hemoglobina	Transporte de oxigênio
Anemia falciforme†	Hemoglobina	Transporte de oxigênio
Herança Recessiva Ligada ao X		
Hemofilia A	Fator VIII	Coagulação
Distrofia muscular de Duchenne/Becker	Distrofina	Suporte estrutural: membrana celular
Síndrome do X frágil	FMRP	Tradução de RNA

******ebook converter DEMO Watermarks*******

[*] Algumas variantes da síndrome de Ehler-Danlos apresentam padrão de herança autossômico recessivo.

[†] Embora os sintomas plenos requeiram mutações bialélicas, os heterozigotos para a talassemia e a anemia falciforme podem apresentar manifestações clínicas brandas. Portanto, esses distúrbios, por vezes, são categorizados como entidades “autossômicas codominantes”.

Padrões de Transmissão de Distúrbios em Genes Únicos

Distúrbios de Herança Autossômica Dominante

Os distúrbios de herança autossômica dominante manifestam-se no estado heterozigoto, de forma que, em geral, pelo menos um progenitor de um caso índice está afetado. Homens e mulheres podem ser afetados, e ambos podem transmitir a condição. Quando um indivíduo afetado se casa com um não afetado, cada filho terá uma chance em duas de ter a doença. As características a seguir também dizem respeito às doenças autossômicas dominantes:

- *Em qualquer distúrbio autossômico dominante, alguns pacientes podem não possuir progenitores afetados.* Esses pacientes devem seus distúrbios a novas mutações envolvendo o óvulo ou o espermatozoide que os originaram. Seus irmãos não são acometidos e não apresentam risco aumentado de desenvolver a doença.
- *As características clínicas podem ser modificadas por penetrância reduzida e expressividade variada.* Algumas pessoas herdam o gene mutante, mas são fenotipicamente normais, em um fenômeno denominado *penetrância reduzida*. As variáveis que afetam a penetrância ainda não estão esclarecidas. Em contraste com a penetrância, caso um traço esteja consistentemente associado a um gene mutante, mas que seja expresso diferentemente entre indivíduos portadores deste gene, o fenômeno é denominado *expressividade variada*. Por exemplo, as manifestações da neurofibromatose tipo 1 variam desde manchas castanhas na pele a múltiplos tumores e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

deformidades esqueléticas.

- *Em muitas condições, a idade de manifestação é mais tardia, e os sinais e sintomas não aparecem até a fase adulta* (como na doença de Huntington).
- *Nos distúrbios autossômicos dominantes, uma redução de 50% no produto normal do gene está associada aos sinais e sintomas clínicos.* Como uma perda de 50% da atividade enzimática pode ser compensada, os genes envolvidos nos distúrbios autossômicos dominantes geralmente não codificam proteínas enzimáticas; ao contrário, enquadram-se dentro de uma de duas categorias de proteínas:
    - Aquelas envolvidas com a regulação de vias metabólicas complexas, frequentemente sujeitas a um controle de *feedback* (retroalimentação) (p. ex., receptores de membrana, proteínas transportadoras). Um exemplo deste mecanismo patogênico é encontrado na hipercolesterolemia familiar, decorrente de mutação no gene do receptor da lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein* – LDL) (discutido mais adiante).
    - Proteínas estruturais fundamentais, tais como colágeno e componentes do "esqueleto" da membrana das hemácias (p. ex., a espectrina, cujas anormalidades levam à esferocitose hereditária).

Os mecanismos bioquímicos por meio dos quais uma redução de 50% dos níveis de tais proteínas resulta em um fenótipo anormal ainda não estão completamente esclarecidos. Em alguns casos, especialmente quando o gene codifica uma subunidade de uma proteína multimérica, o produto do alelo mutante pode interferir no arranjo de um multímero funcional. Por exemplo, a molécula de colágeno é um trímero em que três cadeias de colágeno arranjam-se em uma configuração helicoidal. A presença de cadeias de colágeno mutantes reduz o arranjo das demais cadeias normais, gerando uma significativa deficiência no colágeno. Nesse caso, o alelo mutante é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

denominado *dominante negativo*, já que compromete o funcionamento de um alelo normal. Este efeito está evidenciado em algumas formas da *osteogenesis imperfecta* (Cap. 21).

Distúrbios de Herança Autossômica Recessiva

Os distúrbios de herança autossômica recessiva manifestam-se no estado homozigoto, e ocorrem quando ambos os alelos de determinado gene são mutantes. Portanto, esses distúrbios são caracterizados pelas seguintes apresentações: (1) o traço geralmente não afeta os progenitores, que são portadores de um alelo da doença, mas os irmãos podem apresentar a doença; (2) os irmãos têm uma chance em quatro de serem afetados (ou seja, o risco de recorrência é de 25% para cada nascimento); e (3) caso o gene mutante ocorra em baixa frequência na população, há grande probabilidade de o paciente afetado (o probando) ser o produto de um casamento consanguíneo. Eles compõem o maior grupo de distúrbios mendelianos.

Em contraste com as características das doenças autossômicas dominantes, as mostradas a seguir aplicam-se genericamente à maioria dos distúrbios autossômicos recessivos:

- *A expressão do defeito tende a ser mais uniforme do que nos distúrbios autossômicos dominantes.*
- *É comum haver penetrância completa.*
- *A manifestação frequentemente ocorre nos primeiros anos de vida.*
- *Embora novas mutações para distúrbios recessivos possam ocorrer, são raramente detectadas clinicamente.* Como o indivíduo afetado é um heterozigoto assintomático, inúmeras gerações se passam até que seus descendentes se reproduzam com outros heterozigotos para enfim produzirem descendentes afetados.
- *Em muitos casos, enzimas são afetadas pela mutação.* Em heterozigotos, quantidades iguais de enzimas normais e defeituosas são sintetizadas. Em geral, a “margem de segurança” natural garante que células contendo metade da quantidade de enzima funcionem normalmente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Distúrbios Ligados ao X

O cromossomo Y é onde se encontra o gene determinador testicular *SRY*, também denominado região determinante do sexo do cromossomo Y (*sex-determining region of the Y* – SRY), que direciona a diferenciação sexual masculina, porém, exceto nos casos bastante raros de surdez familiar ligada ao Y, nenhum distúrbio mendeliano ligado ao cromossomo Y foi relatado. **Assim, na maioria dos casos, distúrbios ligados ao sexo são ligados ao X.** A maior parte dos distúrbios ligados ao X é recessiva e apresenta as seguintes características:

- *As portadoras heterozigotas femininas as transmitem somente para os filhos do sexo masculino, os quais são, obviamente, hemizigotos para o cromossomo X.*
- *As mulheres heterozigotas raramente expressam a alteração fenotípica completa, pois possuem o alelo normal pareado.* Embora um dos cromossomos X nas mulheres seja inativado (ver a seguir), este processo de inativação é aleatório, o que geralmente permite que haja um número suficiente de células com o alelo normal expresso.
- *Um indivíduo do sexo masculino afetado não transmite o distúrbio para os filhos do sexo masculino; as filhas, no entanto, são portadoras.* Filhos do sexo masculino de mulheres heterozigotas possuem uma chance em duas de receberem o gene mutante.

Resumo

Padrões de transmissão de distúrbios de genes únicos

- Os distúrbios autossômicos dominantes caracterizam-se pela expressão no estado heterozigoto; afetam igualmente os sexos masculino e feminino e ambos podem transmitir a doença.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Os distúrbios autossômicos dominantes envolvem mais comumente proteínas receptoras e estruturais disfuncionais.
- As doenças autossômicas recessivas ocorrem quando ambas as cópias do gene encontram-se mutadas e frequentemente envolvem enzimas. Afetam igualmente os sexos masculino e feminino.
- Os distúrbios ligados ao X são transmitidos por mulheres heterozigotas a seus filhos do sexo masculino, os quais manifestam a doença. As portadoras geralmente não são afetadas devido à inativação aleatória de um dos cromossomos X.

Doenças Causadas por Mutações em Genes Codificantes de Proteínas Estruturais

Síndrome de Marfan

A síndrome de Marfan é um distúrbio autossômico dominante dos tecidos conjuntivos que se manifesta principalmente por alterações em esqueleto, olhos e sistema cardiovascular. É causada por um defeito herdado em uma glicoproteína extracelular denominada *fibrilina-1*. Esta glicoproteína, secretada por fibroblastos, é o principal componente das microfibrilas presentes na matriz extracelular. As microfibrilas atuam como suporte para o depósito de tropoelastina, que é um componente integral das fibras elásticas. Apesar de as microfibrilas estarem largamente distribuídas pelo corpo, são particularmente abundantes na aorta, nos ligamentos e nas zônulas ciliares que suportam os cristalinos, e são justamente estes os tecidos mais afetados na síndrome de Marfan.

A fibrilina é codificada pelo gene *FBN1*, encontrado no *locus* cromossômico 15q21. Mutações neste gene estão presentes em todos os pacientes com a síndrome de Marfan. Mais de 1.800 mutações causativas distintas no enorme gene *FBN1* já foram identificadas, um nível de complexidade que inviabiliza o diagnóstico pelo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sequenciamento do DNA. Diante disso, o diagnóstico se dá principalmente pelos achados clínicos. Como os heterozigotos apresentam sintomas clínicos, considera-se que a proteína fibrilina mutante atue como dominante negativo, impedindo o arranjo das microfibrilas normais. A prevalência estimada da síndrome de Marfan é de 1 para 5.000. Aproximadamente 70% a 85% dos casos são familiais, e o restante é esporádico, surgindo a partir de mutações *de novo* no *FBN1* nas células germinativas dos progenitores.

Embora muitas das anormalidades da síndrome de Marfan possam ser explicadas com base nas falhas estruturais dos tecidos conjuntivos, algumas, como o crescimento excessivo dos ossos, são difíceis de serem relacionadas somente com a perda de fibrilina. Atualmente, sabe-se que a perda de microfibrilas leva à ativação anormal e excessiva do fator transformador de crescimento -β (*transforming growth factor-β* – TGF-β), pois as microfibrilas normais sequestram o TGF-β, controlando, assim, a biodisponibilidade desta citocina. A sinalização excessiva do TGF-β gera efeitos deletérios no desenvolvimento do músculo liso vascular e na integridade da matriz extracelular. Suportando esta hipótese, mutações no receptor TGF-β tipo II levam a uma síndrome relacionada, denominada síndrome de Marfan tipo 2 (MFS2). Ademais, pacientes com mutações em linhagens germinativas de uma isoforma do TGF-β, denominada TGF-β3, apresentam predisposição herdada para aneurismas aórticos e outras manifestações cardiovasculares semelhantes àquelas encontradas nos pacientes "clássicos" de Marfan (ver mais adiante). Vale observar que os bloqueadores de receptores de angiotensina, que inibem a atividade do TGF-β, melhoram as funções aórtica e cardíaca em modelos de camundongos da síndrome de Marfan. A prevenção da doença cardíaca acarreta o uso de agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, os quais reduzem a pressão arterial, bem como inibidores dos receptores de angiotensina, que não somente reduzem a pressão arterial, como também interferem na atividade do TGF-β.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As **anormalidades esqueléticas** são os achados mais evidentes da síndrome de Marfan. Os pacientes apresentam a constituição física alongada e esguia, com pernas, braços e dedos anormalmente compridos (aracnodactilia); palato ogival; e hiperextensibilidade das articulações. Além disso, podem estar presentes variadas deformidades da coluna vertebral, como a cifoescoliose grave. O tórax encontra-se deformado, exibindo *pectus excavatum* (ou seja, o esterno possui depressão profunda) ou deformidade em "peito de pombo". A **alteração ocular** mais característica é o deslocamento bilateral, ou subluxação do cristalino, decorrente da fraqueza de seus ligamentos suspensores **(*ectopia lentis*)**. A *ectopia lentis* é altamente específica da síndrome de Marfan, e sugere fortemente o diagnóstico, principalmente se for bilateral. Entretanto, os sinais mais preocupantes são os envolvidos com o **sistema cardiovascular**. A fragmentação das fibras elásticas na túnica média da aorta predispõe os pacientes afetados à dilatação aneurismal e à dissecção aórtica (Cap. 10). Essas alterações, denominadas **medionecrose cística**, não são específicas para a síndrome de Marfan; lesões semelhantes podem ocorrer na hipertensão e em decorrência do envelhecimento. A perda de suporte medial gera dilatação do anel da válvula aórtica, levando à insuficiência aórtica. As válvulas cardíacas, especialmente a válvula mitral, podem estar excessivamente distensíveis e regurgitantes **(síndrome do prolapso da válvula)**, gerando prolapso da válvula mitral e insuficiência cardíaca congestiva (Cap. 11). A ruptura aórtica é a causa mais comum de morte e pode ocorrer em qualquer idade. Somente em alguns casos a insuficiência cardíaca é o evento terminal.

Embora as lesões descritas sejam típicas da síndrome de Marfan, elas não estão presentes em todos os casos. Existe grande variação nas apresentações clínicas, e alguns pacientes podem exibir predomínio das lesões cardíacas, com mínimas alterações esqueléticas ou oculares. Acredita-se que a expressividade variada esteja relacionada com as diferentes mutações que ocorrem no gene *FBN1*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Síndrome de marfan

- A síndrome de Marfan é causada por uma mutação no gene *FBN1*, que codifica a fibrilina, a qual é necessária para a integridade estrutural dos tecidos conjuntivos e para a ativação do TGF-β.
- Os principais tecidos afetados são: esqueleto, olhos e sistema cardiovascular.
- As características clínicas incluem alta estatura, dedos alongados, subluxação bilateral do cristalino, prolapso da válvula mitral, aneurisma aórtico e dissecção aórtica.
- A prevenção da doença cardiovascular envolve o uso de fármacos para a redução da pressão arterial e para a inibição da sinalização de TGF-β.

Síndromes de Ehlers-Danlos

As síndromes de Ehlers-Danlos (SED) são um grupo de doenças caracterizadas por defeitos na síntese ou na estrutura do colágeno. Todos são distúrbios que acometem genes únicos, porém o modo de herança abrange tanto o padrão autossômico dominante quanto o recessivo. Há aproximadamente 30 tipos distintos de colágeno; todos apresentam distribuições teciduais específicas e são produtos de genes diferentes. De certa maneira, a heterogeneidade das SED pode ser explicada por mutações em diferentes genes de colágeno.

Pelo menos seis variantes clínicas e genéticas das SED são reconhecidas. Como o colágeno defeituoso é a base desses distúrbios, determinadas características clínicas são comuns a todas as variantes.

- *Tecidos ricos em colágeno, tais como pele, ligamentos e articulações, são frequentemente afetados na maior parte das variantes das SED.*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Como às fibras colágenas defeituosas falta resistência à tração, há hipermobilidade das articulações. Estes achados permitem contorções bizarras, como dobrar o polegar para trás, encostando-o no antebraço, ou dobrar os joelhos para cima, criando um ângulo quase reto. De fato, acredita-se que a maioria dos contorcionistas possua alguma forma de SED; contudo, um dos preços a se pagar por esta virtude é a predisposição à luxação das articulações.

- *Fragilidade da pele. A pele encontra-se extraordinariamente alongável, extremamente frágil e vulnerável ao trauma.* Pequenos ferimentos geram defeitos abertos, e seu reparo cirúrgico ou qualquer tentativa de intervenção cirúrgica são realizados com muita dificuldade, devido à falta de resistência à tração normal.
- *Falha estrutural de órgãos ou tecidos.* O defeito estrutural do tecido conjuntivo pode levar a *sérias complicações internas*, incluindo ruptura do cólon e de grandes artérias (SED vascular); fragilidade ocular, com ruptura da córnea e descolamento da retina (SED cifoescoliótica); e hérnias diafragmáticas (SED clássica), entre outras.

As bases moleculares das três variantes mais comuns são as seguintes:

- *Síntese deficiente de colágeno tipo III devido a mutações que afetam o gene COL3A1.* Esta variante, que é a SED vascular, é herdada como distúrbio autossômico dominante e é caracterizada pelo enfraquecimento dos tecidos ricos em colágeno tipo III (p. ex., vasos sanguíneos, parede intestinal), predispondo-os à ruptura.
- *Deficiência da enzima lisil hidroxilase.* A redução na hidroxilação de resíduos de lisil nos colágenos tipos I e III interfere na formação das ligações cruzadas entre as moléculas de colágeno. Como se pode esperar, esta variante (SED cifoescoliótica), decorrente da deficiência de uma enzima, é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

herdada como distúrbio autossômico recessivo. Os pacientes tipicamente apresentam escoliose congênita e fragilidade ocular.
- *A deficiência na síntese de colágeno tipo V* decorrente de mutações em COL5A1 e COL5A2 é herdada como distúrbio autossômico dominante e leva à SED clássica.

Resumo

Síndromes de ehlers-danlos

- Existem seis variantes de SED, todas caracterizadas por defeitos na síntese ou no arranjo de colágeno. Cada uma das variantes é causada por uma mutação diferente.
- Os achados clínicos incluem pele frágil, hiperextensível e vulnerável a traumas; articulações com hipermobilidade; e rupturas de cólon, córnea ou grandes artérias. A cicatrização tecidual é comprometida.

Doenças Causadas por Mutações em Genes Codificantes de Proteínas Receptoras ou Canais

Hipercolesterolemia Familiar

A hipercolesterolemia familiar é uma "doença de receptor" causada por mutações de perda de função do gene que codifica o receptor de LDL, que está envolvido no transporte e no metabolismo do colesterol. Como consequência das anormalidades dos receptores, ocorre perda no controle do *feedback* (retroalimentação), que normalmente manteria a síntese de colesterol equilibrada. Os níveis elevados de colesterol resultantes aumentam o risco de infarto do miocárdio. A hipercolesterolemia familiar encontra-se entre os distúrbios mendelianos mais comuns; a frequência da condição na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

forma heterozigota é de 1 em 500 na população geral. Aproximadamente 7% do colesterol do corpo circula no plasma, predominantemente sob a forma de LDL. Como se pode esperar, a quantidade de colesterol no plasma é influenciada pela síntese e pelo catabolismo, e o fígado exerce papel crucial em ambos os processos, conforme descrito adiante. A seguir, uma breve revisão sobre a síntese e o transporte do colesterol.

Metabolismo Normal do Colesterol

O colesterol pode ser derivado da dieta ou da síntese endógena. Os triglicerídeos e o colesterol da dieta são incorporados em quilomícrons na mucosa intestinal e percorrem o sistema linfático intestinal até chegarem ao sangue. Estes quilomícrons são hidrolisados por uma lipoproteína lipase endotelial nos capilares dos músculos e do tecido adiposo. Os remanescentes dos quilomícrons, ricos em colesterol, são, então, levados ao fígado. Uma parte do colesterol entra no reservatório metabólico (descrito adiante) e outra parte é excretada como colesterol livre ou como ácidos biliares no trato biliar (Fig. 7.1). O primeiro passo para a síntese é a secreção de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), rica em triglicerídeo, pelo fígado no sangue. Nos capilares do tecido adiposo e dos músculos, a partícula de VLDL sofre lipólise e é convertida em lipoproteína de densidade intermediária (IDL). Em comparação com a VLDL, o conteúdo de triglicerídeo é reduzido e o de ésteres de colesteril torna-se enriquecido na IDL, sendo que a IDL retém, em sua superfície, as apolipoproteínas B-100 e E associadas à VLDL. O restante do metabolismo da IDL ocorre por meio de duas vias: a maioria das partículas de IDL é captada pelo fígado diretamente, pelo receptor de LDL descrito adiante; outras são convertidas em LDL rico em colesterol por uma posterior perda de triglicerídeos e pela perda da apolipoproteína E. Nas células hepáticas, a LDL é reciclada para formar VLDL.A via do receptor de LDL metaboliza dois terços das partículas da LDL resultante, e o restante é metabolizado por um receptor *scavenger* (removedor) de LDL oxidado, descrito adiante. O receptor de LDL liga-se às apolipoproteínas B-100 e E e, portanto, está

******ebook converter DEMO Watermarks*******

envolvido com o transporte tanto de LDL quanto de IDL. Embora os receptores de LDL estejam largamente distribuídos, aproximadamente 75% estão localizados nos hepatócitos, de forma que o fígado exerce papel extremamente importante no metabolismo da LDL. O primeiro passo no transporte da LDL é a ligação ao receptor de superfície celular, seguida da internalização endocítica dentro das depressões revestidas por clatrina (Fig. 7.2). No interior da célula, as vesículas endocíticas fundem-se com lisossomos e, então, a molécula de LDL é degradada enzimaticamente, resultando, enfim, na liberação de colesterol livre no citoplasma. A saída do colesterol dos lisossomos requer a ação de duas proteínas, denominadas NPC1 e NPC2 (descritas adiante). O colesterol é utilizado pela célula não somente para a síntese da membrana, mas também participa da homeostasia do colesterol intracelular através de um sofisticado sistema de controle por *feedback* (retroalimentação):

- Ele suprime a síntese de colesterol inibindo a atividade da enzima 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), que é a enzima limitadora da velocidade na via de síntese.
- Ele estimula a formação de ésteres de colesterol para o armazenamento de colesterol excessivo.
- Ele regula negativamente a síntese de receptores de LDL de superfície celular, prevenindo, assim, o acúmulo de colesterol no interior das células.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

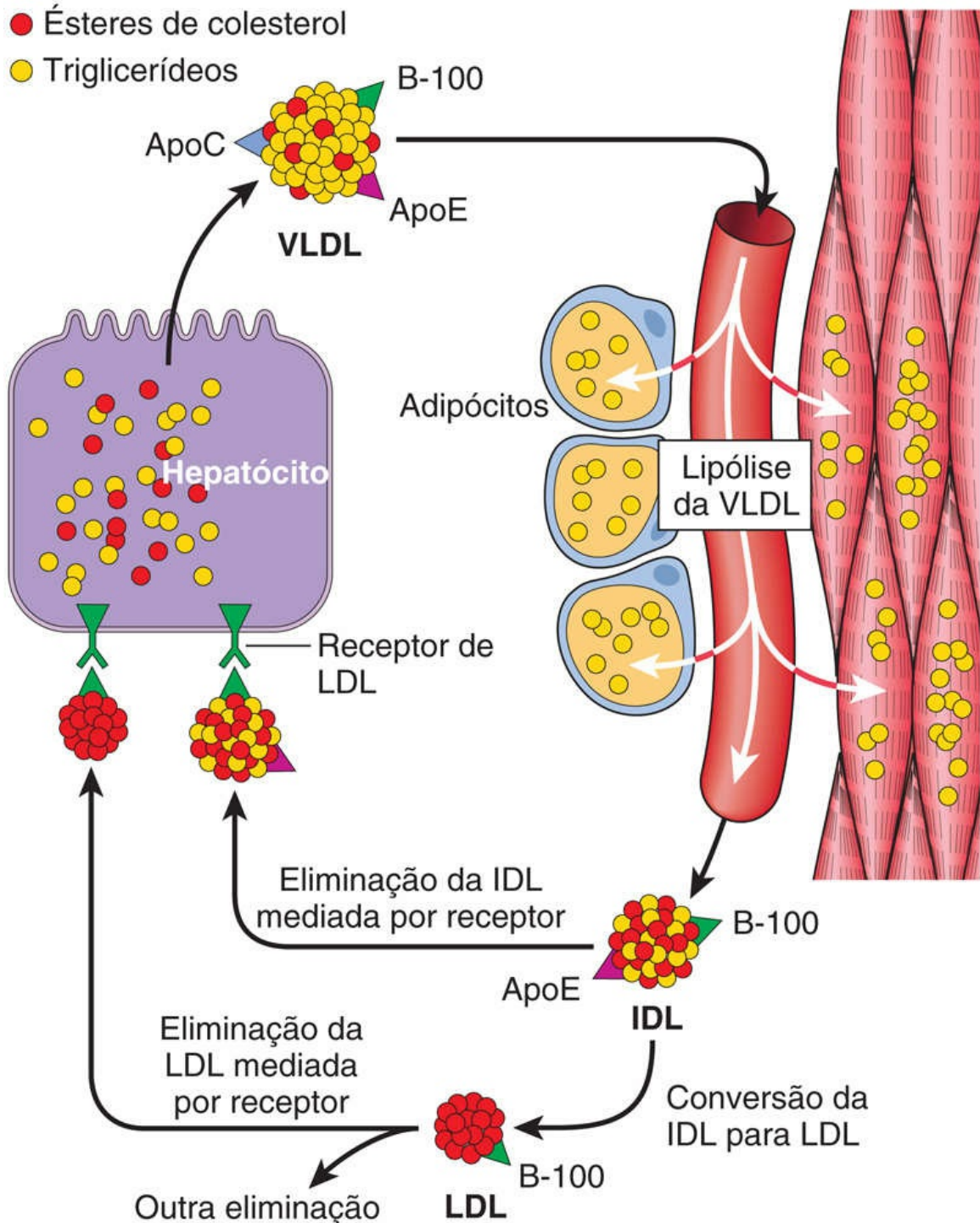



FIGURA 7.1 O metabolismo da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e o papel do fígado na sua síntese e na sua eliminação. A lipólise da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) pela lipoproteína lipase nos capilares libera triglicerídeos que são, então, armazenados nos adipócitos e utilizados como fonte de energia pelo músculo esquelético. A IDL (lipoproteína de densidade intermediária) permanece no sangue e é absorvida pelo fígado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

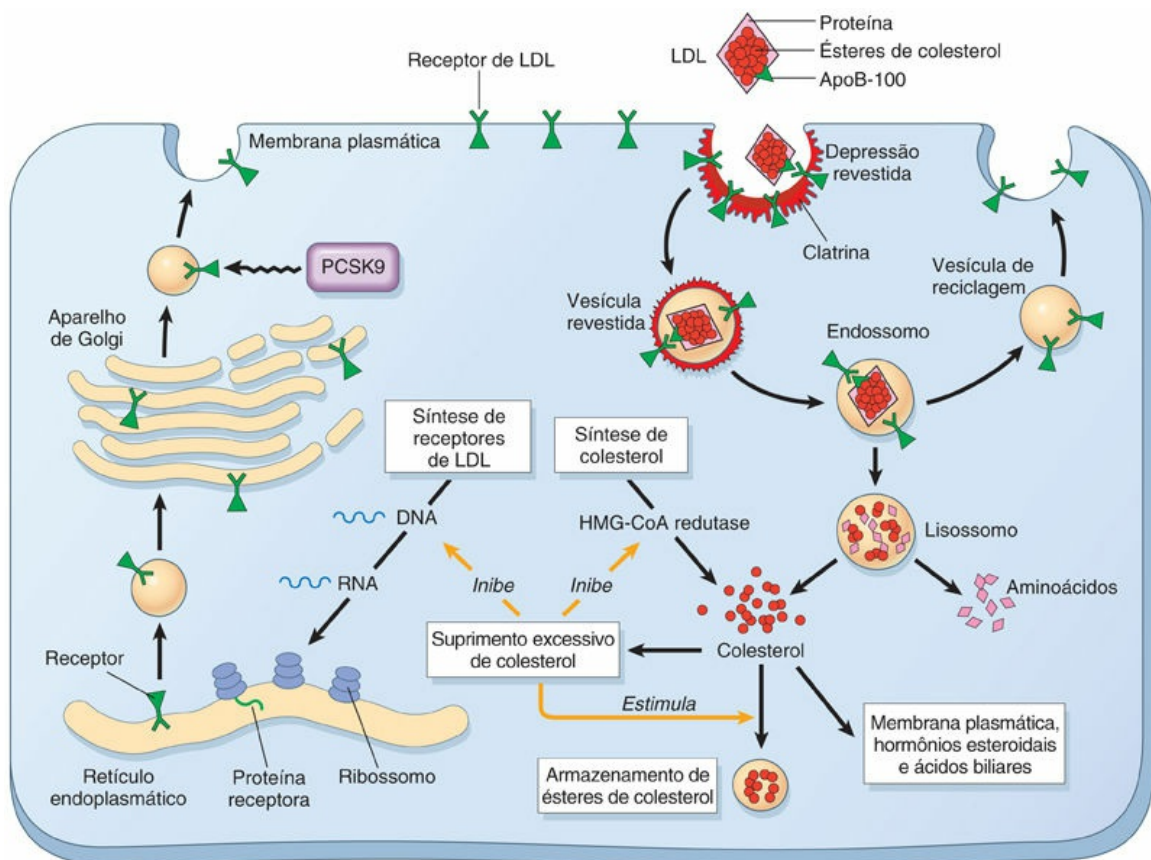



FIGURA 7.2 A via do receptor de LDL e a regulação do metabolismo do colesterol. As *setas amarelas* indicam três funções regulatórias do colesterol intracelular livre: (1) supressão da síntese de colesterol pela inibição da HMG-CoA redutase, (2) estímulo ao armazenamento do colesterol em excesso na forma de ésteres e (3) inibição da síntese de receptores de LDL. A PCSK9 causa degradação intracelular dos receptores de LDL nas células hepáticas, reduzindo o nível de receptores de LDL na membrana plasmática. *HMG-CoA redutase,* 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase; *LDL,* lipoproteína de baixa densidade; *PCSK9,* pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9.

O transporte de LDL pelos receptores *scavenger*, citados anteriormente, parece ocorrer nas células do sistema fagocítico mononuclear e, possivelmente, em outras células também. Os monócitos e os macrófagos possuem receptores para LDLs quimicamente modificados (p. ex., acetilados ou oxidados). A quantidade catabolizada por esta via de receptores *scavenger* está diretamente relacionada com os níveis plasmáticos de colesterol.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Patogenia

Na hipercolesterolemia familiar, mutações na proteína receptora de LDL impedem o transporte intracelular e o catabolismo da LDL, resultando no acúmulo de colesterol LDL no plasma. Além disso, a ausência de receptores de LDL nas células hepáticas compromete o transporte de IDL para o fígado, então uma maior proporção de IDL plasmática é convertida em LDL. Logo, pacientes com hipercolesterolemia familiar produzem níveis séricos excessivos de colesterol, decorrentes dos efeitos combinados de redução do catabolismo e biossíntese excessiva (Fig. 7.1). Isso leva a um aumento significativo da captação de colesterol pelos monócitos-macrófagos e pelas paredes vasculares por meio do receptor *scavenger*. Isso explica o surgimento de xantomas cutâneos e de aterosclerose prematura.

A hipercolesterolemia familiar é uma doença autossômica dominante. Os heterozigotos possuem níveis plasmáticos de colesterol duas a três vezes maiores, enquanto os homozigotos podem apresentar excessos cinco vezes maiores. Embora seus níveis de colesterol estejam aumentados desde o nascimento, os heterozigotos permanecem assintomáticos até a vida adulta, onde desenvolvem depósitos de colesterol (xantomas) ao longo da bainha dos tendões, bem como aterosclerose prematura, que leva a doenças arteriais coronarianas. Os homozigotos são afetados muito mais gravemente, desenvolvendo xantomas cutâneos na infância e frequentemente falecendo por infarto do miocárdio antes dos 20 anos de idade.

A análise do gene do receptor de LDL clonado mostrou que mais de 900 mutações diferentes podem gerar a hipercolesterolemia familiar. Estas podem ser divididas em cinco categorias. As mutações de classe I são incomuns, e estão associadas à perda completa da síntese do receptor. Nas mutações de classe II, o tipo mais prevalente, a proteína receptora é sintetizada, porém seu transporte do retículo endoplasmático para o aparelho de Golgi é prejudicado, devido a defeitos no dobramento da proteína. As mutações de classe III geram receptores que são transportados para a superfície celular, mas que não se ligam adequadamente à LDL. As mutações de classe IV dão origem a receptores que não se internalizam nas depressões revestidas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

por clatrina após a ligação à LDL; já as mutações de classe V codificam receptores capazes de se ligar à LDL e de se internalizarem, mas permanecem presos nos endossomos, pois a dissociação entre receptor e LDL ligada não ocorre.

Nos últimos anos, foi esclarecido um novo mecanismo de regulação pós-tradução dos níveis de LDL no plasma, em que uma enzima denominada PCSK9 causa a degradação intracelular de receptores de LDL nos hepatócitos, antes de chegarem à superfície. Com menos receptores de LDL na superfície celular, ocorre menor captação de LDL plasmática, levando à hipercolesterolemia. Famílias com mutações que ativam o gene *PCSK9*, que codifica a enzima, possuem muitas características semelhantes às da hipercolesterolemia familiar clássica.

A descoberta do papel crítico dos receptores de LDL na homeostasia do colesterol levou ao desenvolvimento da família de substâncias estatinas, que são, atualmente, largamente utilizadas para reduzir o colesterol plasmático. Elas inibem a atividade da HMG-CoA redutase, promovendo, assim, maior síntese de receptores de LDL (Fig. 7.2). Entretanto, a regulação positiva de receptores de LDL é acompanhada por um aumento compensatório nos níveis de PCSK9, o que ameniza os efeitos das estatinas. Assim, foram desenvolvidos agentes que antagonizam a função enzimática da PCSK9, e grandes ensaios clínicos têm mostrado os benefícios de seu uso em pacientes com hipercolesterolemia refratária.

Resumo

Hipercolesterolemia familiar

- A hipercolesterolemia familiar é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações no gene que codifica o receptor da LDL. A ativação de mutações da PCSK9 (muito menos comum), que é responsável por degradar os receptores de LDL, também pode gerar um fenótipo semelhante.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Os pacientes desenvolvem a hipercolesterolemia como consequência do comprometimento no transporte do LDL para o interior das células.
- Nos heterozigotos, o colesterol sérico elevado aumenta significativamente o risco de aterosclerose, gerando doença arterial coronariana; os homozigotos possuem aumento maior ainda do colesterol no soro, apresentando, assim, maiores frequências de doença cardíaca isquêmica. O colesterol também se deposita ao longo das bainhas dos tendões, produzindo xantomas.

Fibrose Cística

A fibrose cística (FC) é um distúrbio do transporte iônico epitelial que afeta a secreção de fluidos pelas glândulas exócrinas e pelos revestimentos epiteliais dos tratos respiratório, gastrointestinal e reprodutivo. Os defeitos no transporte iônico levam a secreções mucosas anormalmente viscosas que bloqueiam as vias aéreas e os ductos pancreáticos; diante disso, são responsáveis pelas duas manifestações clínicas mais importantes: infecções pulmonares crônicas e recorrentes, e insuficiência pancreática. Além disso, embora as glândulas sudoríparas exócrinas estejam estruturalmente normais (e assim se mantêm ao longo do curso da doença), *o alto nível de cloreto de sódio na sudorese é uma anormalidade bioquímica consistente e característica na FC*. Ao mesmo tempo, é preciso lembrar que a FC pode se apresentar com uma confusa e variável gama de achados clínicos. A variação nos fenótipos encontrados resulta de mutações diversas no gene associado à FC, de efeitos específicos de tecidos em decorrência da perda de função do gene da FC e da influência de genes modificadores da doença.

Com uma incidência de 1 em cada 2.500 nascidos vivos nos Estados Unidos, a FC é a doença genética letal mais comum entre as populações caucasianas. A frequência de portadores nos Estados Unidos é de 1 a cada 20 indivíduos caucasianos, porém é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

significativamente mais baixa nos grupos hispânicos, asiáticos e afrodescendentes. A FC segue uma transmissão autossômica recessiva simples, embora até mesmo portadores heterozigotos possuam predisposição maior a doenças pulmonares e pancreáticas do que a população geral.

Patogenia

O defeito primário da FC é a produção reduzida ou função anormal de uma proteína epitelial de canal de cloreto codificada pelo gene regulador de condutância transmembrana da FC (*CFTR*). Mutações disruptivas no *CFTR* fazem com que as membranas epiteliais se tornem relativamente impermeáveis a íons de cloreto (Fig. 7.3). No entanto, o impacto desse defeito na função de transporte é tecido-específico. A principal função da proteína CFTR nos ductos das glândulas sudoríparas é a reabsorção de íons de cloreto na luz, com aumento da absorção de sódio através do canal de sódio epitelial (ENaC). Portanto, nas glândulas sudoríparas, a perda da função da CFTR leva à diminuição na reabsorção de cloreto de sódio e à produção de suor hipertônico (“salgado”) (Fig. 7.3, superior). Já a CFTR dos epitélios respiratório e intestinal, ao contrário do que ocorre nas glândulas sudoríparas, é um dos caminhos mais importantes para a secreção luminal ativa do cloreto. Nestes sítios, as mutações da CFTR resultam na perda ou na redução da secreção de cloreto para a luz (Fig. 7.3, inferior). A absorção luminal ativa de sódio através de ENaCs também é aumentada, e ambas as alterações iônicas aumentam a reabsorção passiva de água pela luz, reduzindo o conteúdo de água da camada fluida superficial que reveste as células mucosas. Assim, em contraste com os ductos sudoríparos, não há diferença na concentração salina da camada fluida superficial que reveste as células mucosas respiratórias e intestinais entre indivíduos normais e aqueles com FC. Em vez disso, as complicações respiratórias e intestinais da FC parecem ter como causa a desidratação da camada fluida superficial. Nos pulmões, esta desidratação leva à ação mucociliar defeituosa e ao acúmulo de secreções concentradas e viscosas que obstruem as passagens aéreas e predispõem a infecções pulmonares

******ebook converter DEMO Watermarks*******

recorrentes. Além de regular a secreção de cloreto, a CFTR também regula a secreção de íons de bicarbonato. De fato, algumas variantes do CFTR levam ao transporte anormal somente do bicarbonato, enquanto o transporte de íons de cloreto se mantém largamente preservado. A insuficiência pancreática, que é uma manifestação clássica da FC, está presente em praticamente todos os pacientes portadores de mutações de CFTR com condutância anormal do bicarbonato.

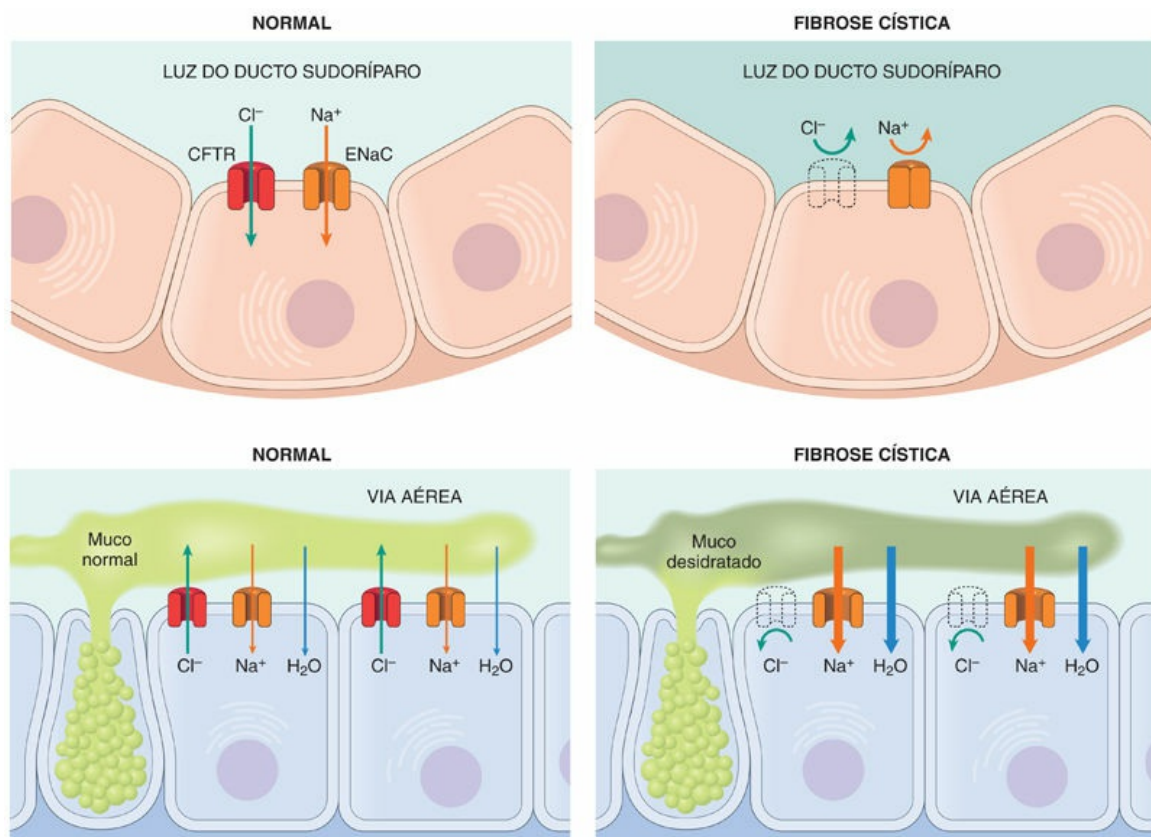



FIGURA 7.3 *(Superior)* Na FC, um defeito no canal de cloreto no ducto sudoríparo gera aumento nas concentrações de cloreto e sódio na sudorese. *(Inferior)* Os pacientes com FC apresentam redução na secreção de cloreto e aumento da reabsorção de sódio e água nas vias aéreas, levando à desidratação da camada de muco revestindo as células epiteliais, à ação mucociliar defeituosa e ao tamponamento de muco. *CFTR*, regulador da condutância transmembrana da fibrose cística; *ENaC*, canal de sódio epitelial responsável pela condução intracelular de sódio.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Desde o momento em que o gene *CFTR* foi clonado, em 1989, mais de 1.800 mutações causadoras de doença foram identificadas. Elas podem ser classificadas de acordo com o curso clínico da FC, ou com a natureza do defeito de base e podem gerar redução da quantidade de CFTR funcional que atinge a superfície celular, ou redução da função da CFTR que chega à superfície celular. Conforme será visto adiante, essas diferenças têm impacto sobre o desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Também podem ser classificadas em grave ou leve, dependendo do fenótipo clínico. As mutações graves estão relacionadas com a perda completa da função da proteína CFTR, ao passo que as mutações leves possibilitam alguma função residual. A mutação de CFTR grave mais comum é a deleção de três nucleotídeos responsáveis pela codificação da fenilalanina do aminoácido de posição 508 *(ΔF508)*. Isso causa o dobramento defeituoso e a perda total da CFTR. Ao redor do mundo, a mutação de *ΔF508* é encontrada em cerca de 70% dos pacientes com FC. Como a FC é uma doença autossômica recessiva, os indivíduos afetados possuem mutações em ambos os alelos. Conforme discutido mais à frente, a natureza das mutações nos dois alelos tem influência sobre o fenótipo geral, bem como as manifestações órgão-específicas. Apesar de a FC permanecer como um dos exemplos mais bem-conhecidos do axioma "um gene-uma doença", existem crescentes evidências de que outros genes modificam a frequência e a gravidade dessas manifestações órgão-específicas. Como exemplos de genes modificadores, têm-se o da lectina ligadora de manose 2 (MBL2) e o do fator transformador de crescimento β1 (TGF-β1). Pressupõe-se que polimorfismos nesses genes influenciem a capacidade de os pulmões tolerarem infecções com microrganismos virulentos (ver adiante), modificando, assim, a história natural da FC.

Morfologia

Mesmo os casos "clássicos" de FC podem apresentar uma grande variedade de manifestações (Fig. 7.4). As **anormalidades pancreáticas** estão presentes em 85 a 90% dos pacientes. Nos casos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mais brandos, pode haver acúmulo de muco apenas nos ductos menores, com alguma dilatação das glândulas exócrinas. Nos casos mais avançados, observados em crianças mais velhas ou em adolescentes, os ductos encontram-se completamente obstruídos, gerando atrofia das glândulas exócrinas e fibrose progressiva (Fig. 7.5). A perda total da secreção pancreática exócrina compromete a absorção de gordura e pode levar à deficiência de vitamina A. Isso pode contribuir com o desenvolvimento de metaplasia escamosa do epitélio de revestimento dos ductos pancreáticos, o que pode exacerbar os danos causados pela secreção de muco espessado. Os tampões de muco espesso e viscoso também podem ser encontrados no intestino delgado de lactentes. Por vezes, estes podem causar obstrução do intestino delgado, conhecida como **íleo meconial**.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

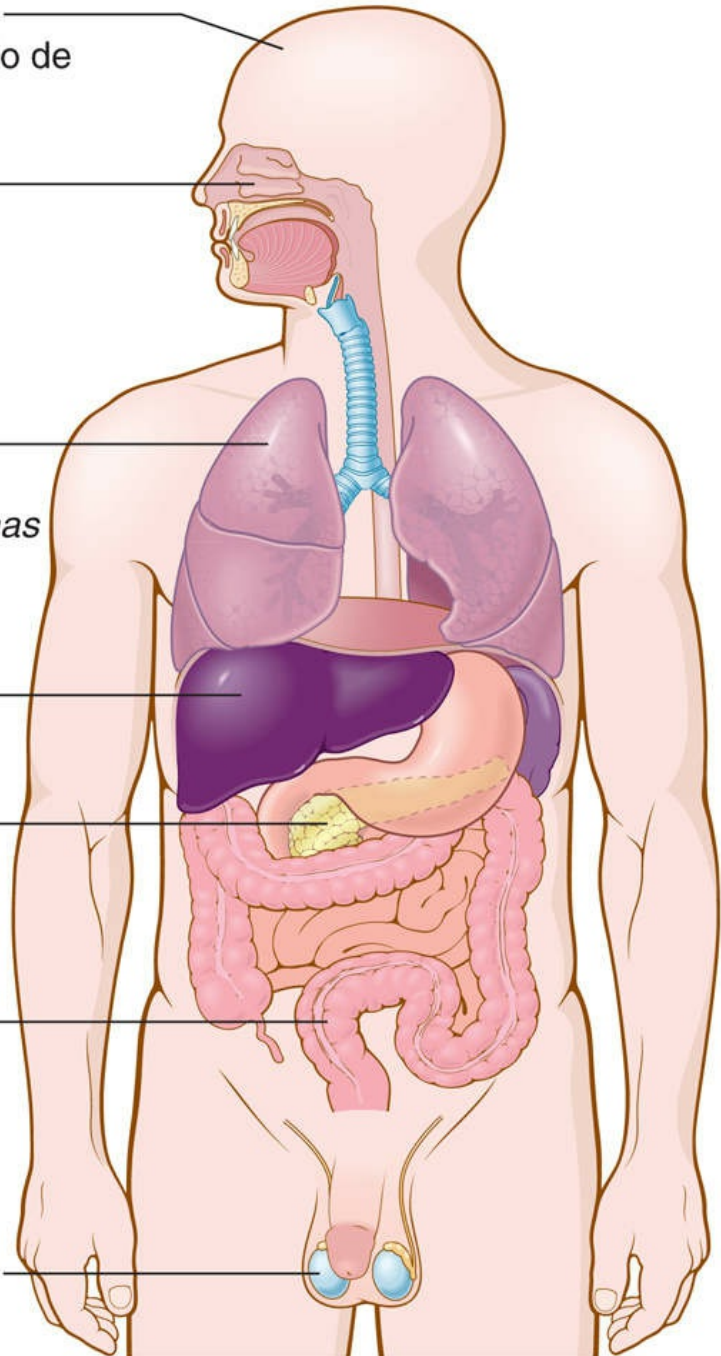



FIGURA 7.4 Tecidos afetados nos pacientes com FC. (Adaptado de Cutting GR: Cystic Fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. Nat Rev Genet 16:45, 2015.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

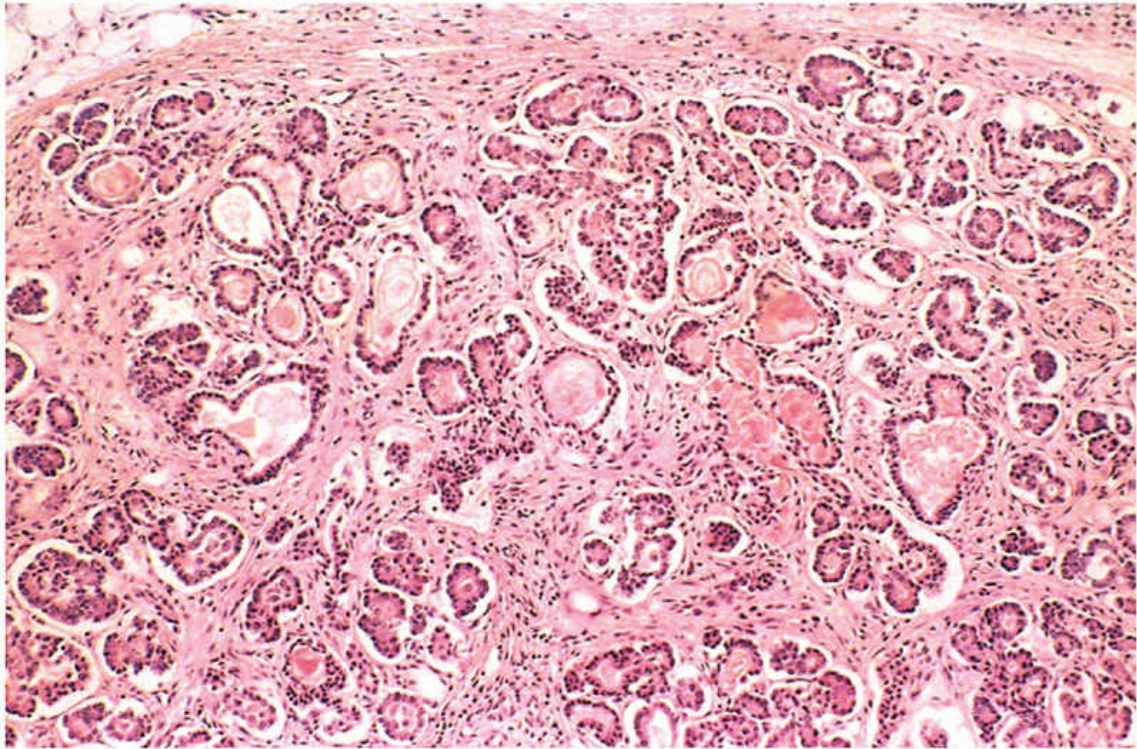



FIGURA 7.5 Alterações leves a moderadas da FC no pâncreas. Os ductos encontram-se dilatados e obstruídos por mucina eosinofílica, e as glândulas parenquimais estão atróficas, sendo substituídas por tecido fibroso.

As **alterações pulmonares** são as complicações mais sérias desta doença (Fig. 7.6). Estas alterações originam-se a partir da obstrução das vias aéreas pelas secreções de muco viscoso das glândulas submucosas e por infecções sobrepostas. Os bronquíolos frequentemente se distendem devido ao muco espesso, associado a marcantes hiperplasia e hipertrofia das células mucossecretoras. As infecções superpostas geram bronquite crônica grave e bronquiectasia. É comum haver o desenvolvimento de abscessos pulmonares. Os organismos mais comumente responsáveis pelas infecções pulmonares são *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aerugino*sa. A infecção cada vez mais frequente por um outro tipo de pseudomona – o *Burkholderia cepacia* – é ainda mais sombria. Esta bactéria oportunista é especialmente resistente, e a infecção por este organismo tem sido associada à doença fulminante ("síndrome cepacia"). O **envolvimento do fígado** segue o mesmo padrão básico. Os canalículos biliares

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tornam-se obstruídos por material mucinoso, há proliferação dos ductos, bem como inflamação portal. A **esteatose** hepática ("fígado gorduroso") é um achado comum nas biópsias hepáticas. Com o tempo, desenvolve-se cirrose, levando a uma nodularidade hepática difusa. Este envolvimento grave do fígado é encontrado em menos de 10% dos pacientes. A **azoospermia** e a **infertilidade** são encontradas em 95% dos indivíduos afetados do gênero masculino que sobrevivem até a vida adulta; um achado comum nesses pacientes é a **ausência bilateral dos ductos deferentes**. Em alguns homens, esta pode ser a única característica sugerindo uma mutação subjacente do *CFTR*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 7.6 Pulmões de um paciente que faleceu em decorrência de fibrose cística. Notam-se obstruções mucosas significativas e dilatação da árvore traqueobrônquica. O parênquima pulmonar encontra-se consolidado por uma combinação de secreções e pneumonia; a cor esverdeada é o produto de infecções por *Pseudomonas*. (Cortesia do Dr. Eduardo Yunis: Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvânia.)

Curso Clínico

******ebook converter DEMO Watermarks*******

São poucas as doenças da infância em que as manifestações clínicas são tão multifacetadas quanto na FC (Fig. 7.4). Aproximadamente 5% a 10% dos casos manifestam-se clinicamente ao nascimento ou pouco tempo depois, devido a um ataque de íleo meconial. A insuficiência pancreática exócrina ocorre na maioria (85%-90%) dos pacientes e está associada a mutações "graves" do *CFTR* em ambos os alelos (p. ex., *ΔF508/ΔF508*). Por outro lado, de 10% a 15% dos pacientes que possuem uma mutação "grave" e uma mutação "branda" do *CFTR*, ou então duas mutações "brandas" do *CFTR*, mantêm função exócrina pancreática suficiente, de forma que a suplementação enzimática não é necessária – é o fenótipo pâncreas-suficiente. A insuficiência pancreática está associada à absorção deficiente de proteína e gordura e ao aumento da perda pelas fezes. As manifestações decorrentes da absorção deficiente (p. ex., fezes aumentadas e com mau cheiro; distensão abdominal; dificuldades no ganho de peso) aparecem durante o primeiro ano de vida. A absorção deficiente de gordura pode induzir estados de deficiência das vitaminas lipossolúveis, levando a avitaminoses A, D ou K. A hipoproteinemia pode tornar-se acentuada ao ponto de gerar edema generalizado. A diarreia persistente pode resultar em prolapso retal em até 10% das crianças com FC. O fenótipo pâncreas-suficiente geralmente não está associado a outras complicações gastrointestinais e, em geral, estes pacientes demonstram crescimento e desenvolvimento excelentes. Em contrapartida à insuficiência exócrina, a insuficiência endócrina (p. ex., diabetes) é incomum na FC e ocorre tardiamente no curso da doença, com melhores taxas de sobrevivência para os pacientes com FC.

As complicações cardiorrespiratórias, tais como tosse crônica, infecções pulmonares persistentes, doença pulmonar obstrutiva e *cor pulmonale*, são a causa mais comum de morte (representando 80% das fatalidades) em pacientes que recebem acompanhamento na maior parte dos centros de FC nos Estados Unidos. Quando chegam aos 18 anos de idade, 80% dos pacientes com FC clássica são portadores de *P. aeruginosa* e 3,5% são portadores de *B. cepacia*. Com o uso indiscriminado de profilaxia antibiótica, tem havido um lastimável

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ressurgimento de cepas resistentes de *Pseudomonas* em vários pacientes. No final do curso natural da FC, ocorre doença hepática significativa; no entanto, ela é superada pelos envolvimentos pulmonar e pancreático; com o aumento da expectativa de vida, a doença hepática ocupa, agora, a terceira posição das causas de morte mais comuns nos pacientes com FC (depois de complicações cardiorrespiratórias e complicações relacionadas com transplantes). O sequenciamento de DNA mais profundo mostrou que o espectro de doenças causadas pelas mutações germinativas do *CFTR* (bialélicas ou em portadores heterozigotos) é mais amplo do que o da doença "clássica" de múltiplos sistemas, descrita anteriormente. Por exemplo, alguns pacientes que sofrem com episódios recorrentes de dores abdominais e de pancreatite desde a infância, e que foram previamente classificados como apresentando pancreatite crônica "idiopática" foram, agora, considerados portadores das variantes bialélicas de *CFTR*, que são distintas daquelas presentes na CF "clássica". Pacientes com pancreatite isolada ou com ausência bilateral dos ductos deferentes (citado anteriormente) em decorrência de mutações do *CFTR* estão incluídos no grupo de "CFTR-patias". Da mesma forma, ao passo que se pensava que portadores de FC eram assintomáticos, estudos sugerem que eles possuem risco aumentado para o desenvolvimento de doença pulmonar crônica (principalmente bronquiectasia) e de pólipos nasossinusais por toda a vida. Na maioria dos casos, o diagnóstico de FC baseia-se em concentrações persistentemente elevadas de eletrólitos na sudorese (o diagnóstico é realizado frequentemente pela mãe, relatando que o filho apresenta "gosto salgado"), em achados clínicos característicos (doença sinopulmonar e manifestações gastrointestinais), ou no histórico familiar. O sequenciamento do gene *CFTR* é o padrão-ouro para o diagnóstico de FC.

Têm ocorrido importantes avanços no manejo das complicações agudas e crônicas da FC, como terapias antimicrobianas mais potentes, reposição de enzima pancreática e transplante bilateral de pulmão. Além disso, duas novas formas de tratamento com ação para aumentar a função da proteína CFTR em determinadas variantes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desta proteína foram aprovadas. Um exemplo é um grupo de agentes conhecidos como "potencializadores" de CFTR, que são utilizados em uma minoria (aproximadamente 3% a 5%) de pacientes com FC portadores da mutação G155D no gene *CFTR*. Nesta variante, a CFTR funcionalmente defeituosa está presente em quantidades normais na membrana plasmática; o "potencializador" de CFTR biodisponível oralmente recupera parcialmente as funções críticas de transporte iônico do canal defeituoso. Outra substância aprovada contém uma combinação de dois agentes – um é o potencializador mencionado anteriormente – e o outro é uma substância que aumenta o transporte da proteína CFTR Δ508 defeituosa para a membrana plasmática. Ainda é cedo para determinar o impacto das terapias moleculares emergentes sobre o prognóstico e a sobrevivência. De maneira geral, a abordagem melhorada da FC tem estendido a expectativa de vida média até próximo dos 40 anos de idade, transformando uma doença letal da infância em uma doença crônica de adultos.

Resumo

Fibrose cística

- A FC é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene *CFTR*, que codifica o regulador transmembrana da FC.
- O principal defeito é no transporte do íon cloreto, levando a altas concentrações de sal na sudorese e nas secreções luminais viscosas nos tratos gastrointestinal e respiratório.
- As mutações no *CFTR* podem ser graves *(ΔF508)*, levando à doença multissistêmica, ou brandas, com extensão e gravidade da doença limitadas.
- As complicações cardiovasculares são as causas mais comuns de morte; as infecções pulmonares, especialmente com espécies de *Pseudomonas* ou *Burkholderia*, são frequentes. A bronquiectasia e a insuficiência cardíaca do lado direito são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sequelas de longo prazo.

- A insuficiência pancreática é extremamente comum; a infertilidade causada pela ausência bilateral dos ductos deferentes é um achado característico nos pacientes adultos com FC.
- A doença hepática, incluindo a cirrose, tem frequência crescente conforme a expectativa de vida aumenta.
- Terapias moleculares que atuam melhorando o transporte ou a estabilidade da proteína CFTR mutante auxiliam pacientes que apresentam alguns alelos de *CFTR* específicos.

Doenças Causadas por Mutações em Genes Codificantes de Proteínas Enzimáticas

Fenilcetonúria

A fenilcetonúria (PKU) resulta de mutações que causam uma importante ausência da enzima fenilalanina-hidroxilase (PAH). Ela afeta 1 em cada 10.000 bebês brancos nascidos vivos, e há diversas variantes desta doença. A forma mais comum, referida como fenilcetonúria clássica, é frequente em indivíduos de descendência escandinava, e é significativamente incomum em populações afrodescendentes (dos Estados Unidos) e judias.

Os homozigotos com este distúrbio autossômico recessivo classicamente possuem grave ausência de PAH, levando à hiperfenilalaninemia e à PKU. Os bebês acometidos apresentam-se normais ao nascimento, contudo, dentro de poucas semanas, passam a exibir níveis crescentes de fenilalanina plasmática, comprometendo assim o desenvolvimento cerebral. Em geral, aos 6 meses de idade, já ocorre evidente e grave retardo mental; menos de 4% de crianças fenilcetonúricas não tratadas possuem o quociente de inteligência (QI) acima de 60. Cerca de um terço dessas crianças permanecem incapazes de andar, e dois terços são incapazes de falar. Em crianças não tratadas, o retardo mental é comumente acompanhado de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

convulsões e outras anomalias neurológicas, além de redução na pigmentação capilar e cutânea e eczema. A hiperfenilalaninemia e o consequente retardo mental podem ser evitados por meio da restrição da ingestão de fenilalanina já nos primeiros momentos de vida. Portanto, diversos procedimentos de triagem são rotineiramente empregados para a detecção de PKU no período pós-natal imediato.

Muitas pacientes do sexo feminino com PKU que recebem tratamento dietético de início precoce na vida conseguem atingir a idade reprodutiva e são clinicamente normais. A maioria delas apresenta hiperfenilalaninemia acentuada, pois o tratamento dietético é descontinuado quando se tornam adultas. Entre 75% e 90% das crianças que nascem destas mulheres possuem retardo mental e microencefalia, e 15% apresentam doença cardíaca congênita, apesar de as próprias crianças serem heterozigotas. Esta síndrome, chamada PKU materna, origina-se a partir dos efeitos teratogênicos da fenilalanina ou de seus metabólitos, que atravessam a placenta, afetando múltiplos órgãos fetais específicos durante o desenvolvimento. A presença e a gravidade das anomalias fetais relacionam-se diretamente com os níveis de fenilalanina maternos; portanto, é fundamental que a restrição dietética de fenilalanina materna seja iniciada antes da concepção e continuada por toda a gravidez.

A anormalidade bioquímica na PKU reside na incapacidade de converter fenilalanina em tirosina. Em crianças normais, menos de 50% do consumo dietético de fenilalanina é necessário para a síntese de proteínas. O restante é convertido em tirosina pelo sistema de fenilalanina-hidroxilase (Fig. 7.7). Quando o metabolismo da fenilalanina se torna bloqueado devido à falta da enzima PAH, surgem vias alternativas, gerando inúmeros intermediários, que são excretados em grandes quantidades na urina e na sudorese. Estes fazem com que as crianças acometidas apresentem forte odor de mofo. Acredita-se que o excesso de fenilalanina ou de seus metabólitos contribui com os danos cerebrais na PKU. A ausência concomitante de tirosina (Fig. 7.7), que é um precursor da melanina, é responsável pela cor clara da pele e dos cabelos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

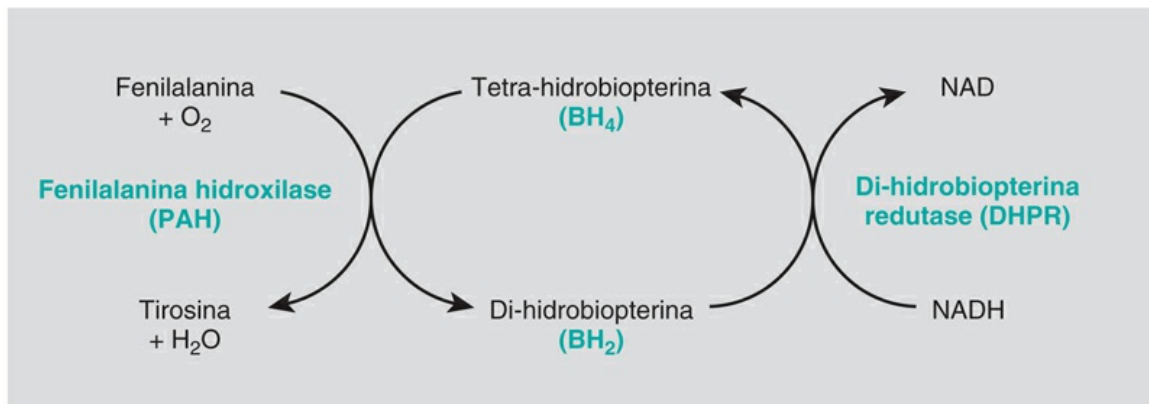



FIGURA 7.7 Sistema da fenilalanina hidroxilase. *NADH*, dinucleotídeo de nicotinamida e adenina, forma reduzida.

A nível molecular, aproximadamente 500 alelos mutantes do gene *PAH* já foram identificados, dos quais somente alguns geram uma deficiência grave da enzima. Crianças com mutações, que resultam na acentuada falta de atividade da PAH, apresentam os achados clássicos da PKU, ao passo que as que possuem alguma atividade residual ainda presente possuem a doença na sua forma mais branda. Elas podem, ainda, ser assintomáticas, em uma condição denominada *hiperfenilalaninemia benigna*. O grande número de alelos do gene *PAH* responsáveis pelo desenvolvimento da doença inviabiliza o diagnóstico molecular. Assim, a quantificação dos níveis séricos de fenilalanina é utilizada para diferenciar a hiperfenilalaninemia benigna da PKU; os níveis nesta última são geralmente ≥ 5 vezes acima do normal. Após o estabelecimento do diagnóstico bioquímico, pode-se determinar a mutação específica que causou a PKU. Com esta informação, procede-se aos testes de possíveis portadores em membros de famílias considerados de risco. Atualmente, a terapia de reposição da enzima é utilizada na tentativa de se reduzir os níveis de fenilalanina circulante nos pacientes com PKU clássica. A enzima de reposição, conhecida como de fenilalanina amônia-liase (PAL), converte a fenilalanina excessiva em amônia e outros metabólitos não tóxicos.

Embora 98% dos casos de hiperfenilalaninemia sejam atribuídos a mutações na PAH, aproximadamente 2% surgem a partir de anormalidades na síntese ou na reciclagem do cofator tetra-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hidrobiopterina (Fig. 7.7). O reconhecimento clínico destas formas variantes é importante, pois, neste caso, os pacientes não podem ser tratados somente com a restrição dietética de fenilalanina, necessitando, também, de suplementação de tetra-hidrobiopterina, alguns precursores de neurotransmissores e ácido fólico.

Resumo

Fenilcetonúria

- A PKU é um distúrbio autossômico recessivo causado pela ausência da enzima fenilalanina-hidroxilase, com uma consequente incapacidade de metabolizar a fenilalanina.
- As características clínicas da PKU não tratada incluem retardo mental grave, convulsões e redução da pigmentação da pele; elas podem ser evitadas através da restrição do consumo de fenilalanina na dieta.
- As pacientes do sexo feminino com PKU que descontinuam o tratamento dietético podem dar à luz crianças com malformações e comprometimentos neurológicos, devido à passagem transplacentária dos metabólitos da fenilalanina.

Galactosemia

A galactosemia é um distúrbio autossômico recessivo do metabolismo da galactose em decorrência de uma mutação no gene que codifica a enzima galactose-1-fosfato uridil transferase (GALT). Afeta 1 a cada 60.000 bebês nascidos vivos. Em geral, a lactase degrada a lactose, que é o principal carboidrato do leite de mamíferos, gerando glicose e galactose nas microvilosidades intestinais. A galactose é, então, convertida em glicose após inúmeras etapas, em uma das quais é necessária a GALT. Como resultado da deficiência desta transferase, a galactose-1-fosfato e outros metabólitos, como o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

galactitol, acumulam-se em diversos tecidos, incluindo fígado, baço, cristalinos, rins e córtex cerebral.

Fígado, olhos e cérebro sofrem os principais danos. O início precoce da hepatomegalia resulta principalmente da alteração lipídica, porém, com o tempo, ocorre uma cicatrização generalizada que lembra fortemente a cirrose decorrente do abuso de álcool (Cap. 16). A opacificação do cristalino (catarata) desenvolve-se provavelmente porque o cristalino absorve água e intumesce, uma vez que o galactitol, gerado por vias metabólicas alternativas acumula-se e aumenta sua tonicidade. Alterações não específicas surgem no sistema nervoso central (SNC), incluindo perda de células nervosas, gliose e edema. O mecanismo de injúria ao cérebro ainda não foi totalmente esclarecido, embora a presença de níveis elevados de galactitol em tecidos neurais sugira sua contribuição com os danos.

Desde pouco tempo após o nascimento, os bebês acometidos apresentam falha no desenvolvimento. Vômito e diarreia se iniciam poucos dias após a ingestão de leite. A icterícia e a hepatomegalia tornam-se evidentes geralmente na primeira semana de vida. O acúmulo de galactose e galactose-1-fosfato no rim compromete o transporte de aminoácidos, levando à aminoacidúria. A septicemia fulminante por *Escherichia coli* ocorre com grande frequência. Testes de triagem em recém-nascidos são utilizados largamente nos Estados Unidos. Eles dependem do ensaio fluorométrico da atividade da enzima GALT em uma gota seca de sangue (teste do pezinho). Um teste de triagem positivo requer a confirmação pelo ensaio de níveis de GALT em hemácias. O diagnóstico pré-natal é possível através do ensaio de atividade de GALT em culturas de células de líquido amniótico ou pela determinação dos níveis de galactitol no sobrenadante do fluido amniótico.

Muitas das alterações clínicas e morfológicas da galactosemia podem ser prevenidas ou melhoradas através da remoção da galactose da dieta, pelo menos durante os dois primeiros anos de vida. Caso seja instituída logo após o nascimento, esta dieta previne a catarata e os danos hepáticos e permite o desenvolvimento praticamente normal. Entretanto, mesmo com as alterações dietéticas,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pacientes mais velhos são frequentemente acometidos por algum distúrbio de fala e falência gonadal (principalmente a falência ovariana prematura) ou, menos comumente, por alguma condição atáxica.

Resumo

Galactosemia

- A galactosemia é um distúrbio autossômico recessivo causado pela ausência da enzima GALT, levando ao acúmulo de galactose-1-fosfato e seus metabólitos nos tecidos.
- As características clínicas podem incluir icterícia, danos hepáticos, catarata, danos neurais, vômitos e diarreia e septicemia por *E. coli*. A restrição dietética de galactose pode prevenir pelo menos algumas das complicações mais graves.

Doenças de Armazenamento Lisossômico

Os lisossomos, o sistema digestivo das células, contêm variadas enzimas hidrolíticas que estão envolvidas com a quebra de substratos complexos, tais como esfingolipídeos e mucopolissacarídeos, gerando produtos finais solúveis. Essas moléculas grandes podem ser derivadas da renovação de organelas intracelulares que entram nos lisossomos através da *autofagia*, ou então podem ser adquiridas de fora da célula, pela fagocitose. Com uma ausência hereditária de alguma enzima lisossômica, o catabolismo de seu substrato permanece incompleto, levando ao acúmulo de metabólitos parcialmente degradados e insolúveis no interior dos lisossomos (Fig. 7.8). Isso é denominado *armazenamento primário*. Preenchidos por macromoléculas digeridas de maneira incompleta, os lisossomos tornam-se grandes e numerosos o suficiente para interferirem nas funções normais da célula. Como a função lisossômica, é essencial

******ebook converter DEMO Watermarks*******

também para a autofagia, seu comprometimento gera o *armazenamento secundário* de substratos da autofagia, tais como proteínas poliubiquinadas e mitocôndrias envelhecidas e improdutivas. A ausência deste mecanismo de controle leva ao acúmulo de mitocôndrias disfuncionais, o que pode desencadear a geração de radicais livres e a apoptose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

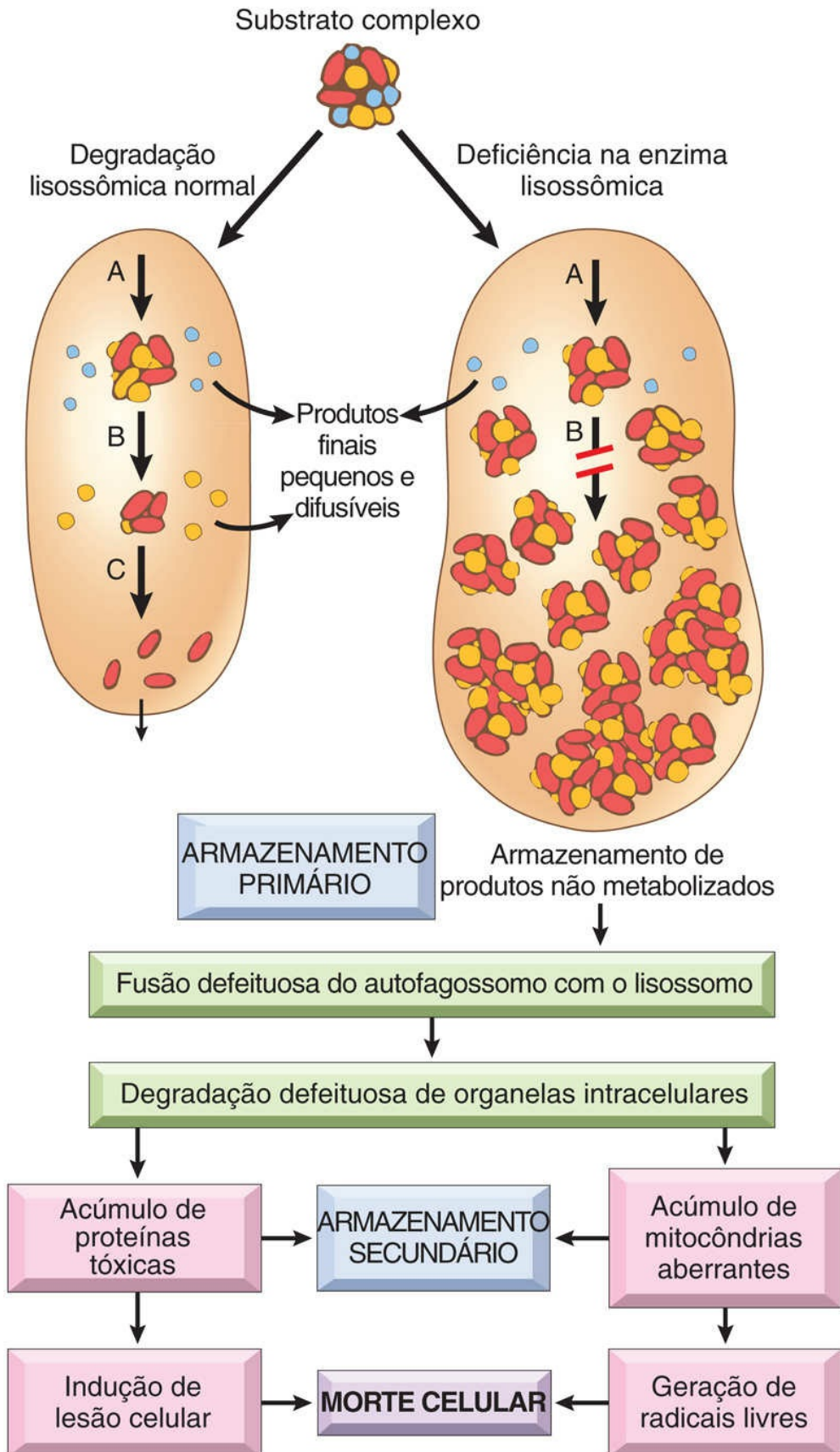



FIGURA 7.8 A patogenia das doenças de armazenamento lisossômico. Neste exemplo, um substrato complexo é degradado normalmente por uma série de enzimas lisossômicas, formando produtos finais solúveis (A, B e C). Caso haja uma deficiência ou mau funcionamento de uma das enzimas (p. ex., B), o catabolismo é incompleto e os intermediários insolúveis se acumulam nos lisossomos. Além deste armazenamento primário, também ocorrem armazenamentos secundários, bem como efeitos tóxicos decorrentes da autofagia deficiente.

Aproximadamente 60 doenças de armazenamento já foram identificadas. Elas podem resultar de anormalidades de enzimas ou proteínas lisossômicas envolvidas com a degradação de substratos, a organização endossômica ou a integridade da membrana lisossômica. As doenças de armazenamento lisossômico dividem-se em categorias de acordo com a natureza bioquímica dos substratos e dos metabólitos acumulados (Tabela 7.3). Em cada grupo, encontram-se inúmeras entidades, cada uma das quais resultando da deficiência de uma enzima específica.

Tabela 7.3

Distúrbios de Armazenamento Lisossômico

Doença	Deficiência Enzimática	Principais Metabólitos Acumulados
Glicogenose, doença de Pompe tipo 2	α-1,4-Glicosidase (glicosidase lisossômica)	Glicogênio
Esfingolipidoses		
Gangliosidose GM1	β-galactosidase gangliosídeo GM1	Gangliosídeo GM1, oligossacarídeos contendo galactose
Tipo 1 – infantil, generalizada		
Tipo 2 – juvenil		
Gangliosidose GM2		
Doença de Tay-Sachs	Hexosaminidase, subunidade α	Gangliosídeo GM2
Doença de Sandhoff	Hexosaminidase, subunidade β	Gangliosídeo GM2, globosídeo
Gangliosidose GM2 variante AB	Proteína ativadora de gangliosídeo	Gangliosídeo GM2
Sulfatidoses		
Leucodistrofia	Arilsulfatase A	Sulfatídeo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

metacromática		
Deficiência múltipla de sulfatases	Arilsulfatase A, B, C; esteroide sulfatase; iduronato sulfatase; heparan N-sulfatase	Sulfatídeo, sulfato de esteroide, heparan sulfato, dermatan sulfato
Doença de Krabbe	Galactosilceramidase	Galactocerebrosídeo
Doença de Fabry	α-Galactosidase A	Ceramida tri-hexosídeo
Doença de Gaucher	Glicocerebrosidase	Glicocerebrosídeo
Doença de Niemann-Pick: tipos A e B	Esfingomielinase	Esfingomielina
Mucopolissacaridoses (MPSs)		
MPS I H (Hurler)	α-L-Iduronidase	Dermatan sulfato, heparan sulfato
MPS II (Hunter)	L-Iduronossulfato sulfatase	
Mucolipidoses (MLs)		
Doença da célula I (ML II) e polidistrofia pseudo-Hurler	Deficiência de enzimas de fosforilação essenciais para a formação do marcador de reconhecimento da manose-6-fosfato; hidrolases ácidas com ausência do marcador de reconhecimento não podem ser dirigidas para os lisossomos, sendo secretadas para o meio extracelular	Mucopolissacarídeo, glicolipídeo
Outras doenças de carboidratos complexos		
Fucosidose	α-Fucosidase	Esfingolipídeos contendo fucose e fragmentos de glicoproteínas
Manosidose	α-Manosidase	Oligossacarídeos contendo manose
Aspartilglicosaminúria	Aspartilglicosamina amido-hidrolase	Aspartil-2-desóxi-2-acetamido-glicosilamina
Outras doenças de armazenamento lisossômico		
Doença de Wolman	Lipase ácida	Ésteres de colesterol, triglicerídeos
Deficiência de fosfato ácido	Fosfatase ácida lisossômica	Ésteres de fosfato

Embora a frequência combinada das doenças de armazenamento lisossômico (DALs) seja de cerca de 1 em 5.000 nascidos vivos, a disfunção lisossômica pode estar envolvida com a etiologia de diversas doenças mais comuns. Por exemplo, um fator de risco genético importante para o desenvolvimento da doença de Parkinson é o estado portador da doença de Gaucher, e virtualmente todos os pacientes com a doença de Gaucher desenvolvem a doença de Parkinson. Niemann Pick C é outra DAL ligada ao risco de desenvolvimento da doença de Parkinson. Essas relações advêm da multifuncionalidade dos lisossomos. Por exemplo, os lisossomos desempenham funções fundamentais em: (i) autofagia, por meio da fusão com o autofagossomo; (ii) imunidade, ao fundirem-se com os fagossomos; e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(iii) reparo de membranas, através da fusão com a membrana plasmática.

As DALs são tipicamente fatais, e grande parte dos indivíduos apresenta deficiência neurológica profunda surgindo no início da infância. Estudos mostram que inúmeras DALs neurodegenerativas também estão associadas à desregulação do sistema imune. Por exemplo, ocorre imunossupressão na doença de Gaucher e nas mucopolissacaridoses VII; já na doença de Niemann-Pick tipo C1, há hiperativação do sistema imune. Os mecanismos-base para esta ligação com o sistema imune ainda não foram esclarecidos.

Apesar desta complexidade, determinadas características são comuns à maioria das doenças deste grupo:

- Transmissão autossômica recessiva.
- População de pacientes composta por bebês e crianças.
- Armazenamento de intermediários insolúveis no sistema fagocítico mononuclear, levando à hepatoesplenomegalia.
- Envolvimento frequente com o SNC, com danos neuronais associados.
- Disfunção celular causada não somente pelo armazenamento de material não digerido, mas também por uma cascata de eventos secundários, por exemplo, a ativação de macrófagos e liberação de citocinas.

A maioria destas condições é muito rara, e sua descrição detalhada cabe a textos e revisões especializados. Somente algumas das condições mais comuns são consideradas aqui.

Doença de Tay-Sachs (Gangliosidose GM2: Deficiência da Subunidade β da Hexosaminidase)

As gangliosidoses caracterizam-se pelo acúmulo de gangliosídeos, especialmente no cérebro, como consequência da deficiência de uma das enzimas lisossômicas que catabolizam estes glicolipídeos. Dependendo do gangliosídeo envolvido, esses distúrbios são subclassificados nas categorias GM1 e GM2. A doença de Tay-Sachs,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

seguramente a gangliosidose mais comum, é causada por mutações de perda de função na subunidade β da enzima *hexosaminidase A*, que é necessária para a degradação de G_{M2}. Mais de 100 mutações foram descritas, a maioria consiste em interrupções do dobramento ou do transporte intracelular de proteínas. A doença de Tay-Sachs, de forma semelhante a outros distúrbios de armazenamento lipídico, é mais comum em judeus asquenazes, dentre os quais estima-se que a frequência de portadores heterozigotos seja de 1 em cada 30. Os portadores heterozigotos podem ser identificados por meio da quantificação dos níveis séricos de hexosaminidase ou por sequenciamento de DNA.

Na ausência de hexosaminidase A, o gangliosídeo G_{M2} acumula-se em muitos tecidos (p. ex., coração, fígado, baço e sistema nervoso), entretanto **o envolvimento dos neurônios dos sistemas nervosos central e autônomo e da retina predomina no quadro clínico**. O acúmulo de G_{M2} ocorre nos neurônios, nos cilindros axônicos dos nervos e nas células gliais por todo o SNC. As células afetadas têm aparência edemaciada e, ocasionalmente, espumosa (Fig. 7.9A). A microscopia eletrônica mostra configurações concêntricas, semelhantes a cascas de cebola, em lisossomos compostos por camadas de membranas (Fig. 7.9B). Essas alterações patológicas são encontradas em todo o SNC (incluindo a medula espinhal), em nervos periféricos e no sistema nervoso autônomo. A retina também é comumente envolvida, em que a palidez produzida pelas células ganglionares edemaciadas na retina periférica origina uma mancha puntiforme “vermelho-cereja” contrastante em uma mácula central relativamente não afetada.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

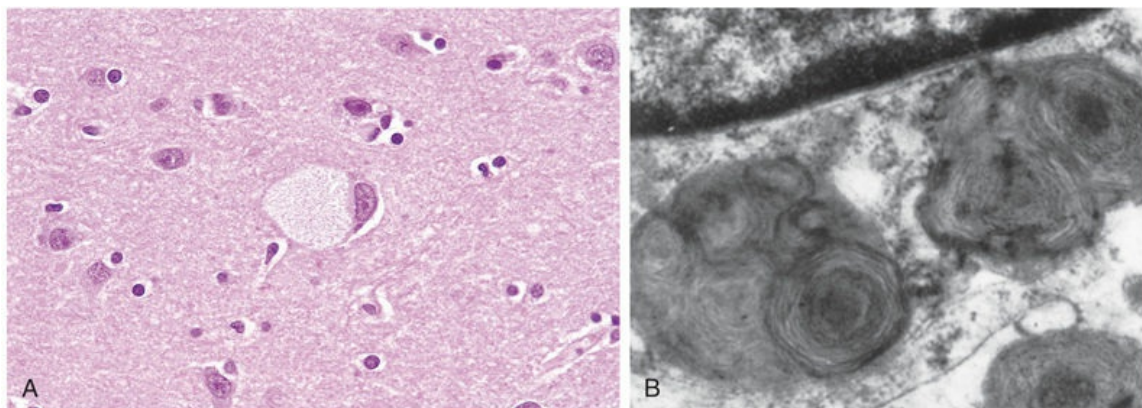



FIGURA 7.9 Células ganglionares na doença de Tay-Sachs. (A) Ao microscópio óptico pode-se observar um neurônio grande com vacuolização lipídica nítida. (B) Eletromicrografia mostrando uma porção do neurônio e lisossomos proeminentes com configurações concêntricas, logo abaixo de parte do núcleo. (A. Cortesia do Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, Estados Unidos. B. Cortesia do Dr. Joe Rutledge, Children's Regional Medical Center, Seattle, Washington.)

As bases moleculares da injúria neuronal ainda não estão completamente esclarecidas. Como em muitos casos a proteína mutante é mal-dobrada, uma resposta chamada resposta à "proteína não dobrada" é induzida (Cap. 2). Se essas enzimas mal-dobradas não forem estabilizadas pelas chaperonas, elas sofrem degradação proteossômica, levando ao acúmulo de substratos e intermediários tóxicos nos neurônios. Esses achados estimularam o surgimento de diversos ensaios clínicos de terapia de chaperonas moleculares para algumas variantes de Tay-Sachs de início tardio, e de outras doenças de armazenamento lisossômico selecionadas. Essas terapias envolvem a utilização de chaperonas sintéticas capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, ligando-se à proteína mutante, permitindo assim seu dobramento adequado. Desta forma, torna-se possível resgatar uma quantidade de enzima funcional suficiente para melhorar os efeitos do erro inato.

Na variante infantil mais comum da doença de Tay-Sachs, os bebês aparentam normalidade ao nascimento, no entanto, a fraqueza motora torna-se evidente aos 3 a 6 meses de idade, seguida de deficiência neurológica, princípio de cegueira e disfunções neurológicas progressivamente mais graves. A morte ocorre após 2 a 3 anos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença de Niemann-Pick Tipos A e B

Os tipos A e B da doença de Niemann-Pick são entidades relacionadas entre si, caracterizadas por uma deficiência primária de ***esfingomielinase ácida,*** **com consequente acúmulo de esfingomielina.** Assim como a doença de Tay-Sachs, a doença de Niemann-Pick é comum nos judeus asquenazes. O gene para a esfingomielinase ácida localiza-se no cromossomo 11p15.4 e é um dos genes com *imprinting* que é preferencialmente expresso a partir do cromossomo materno, como resultado do silenciamento epigenético do gene paterno (discutido adiante).

No tipo A, que se caracteriza pela deficiência grave da esfingomielinase, a quebra da esfingomielina em ceramida e fosforilcolina é comprometida, e a esfingomielina excessiva acumula-se nas células fagocíticas e nos neurônios. Os macrófagos tornam-se preenchidos por gotículas ou partículas de lipídeos complexos, gerando uma aparência espumosa ou de fina vacuolização para o citoplasma (Fig. 7.10). A microscopia eletrônica mostra lisossomos secundários saturados que frequentemente contêm corpos citoplasmáticos membranosos, lembrando figuras de mielina lamelar concêntricas, por vezes denominadas "corpos-zebra". Devido à grande quantidade de células fagocíticas em sua composição, os órgãos mais afetados são baço, fígado, medula óssea, linfonodos e pulmões. A esplenomegalia pode ser bastante marcante. Além disso, todo o SNC, incluindo a medula espinhal e os gânglios, está envolvido nesse processo inexorável. Os neurônios afetados encontram-se aumentados e vacuolados como resultado do acúmulo de lipídeos. Essa variante manifesta-se na infância com organomegalia maciça e deterioração neurológica grave. A morte ocorre, em geral, nos primeiros 3 anos de vida. Já na variante tipo B, a qual está associada à esfingomielinase mutante com alguma atividade residual, os pacientes apresentam organomegalia, sem manifestações neurológicas. A estimativa da atividade da esfingomielinase nos leucócitos pode servir para diagnosticar os casos suspeitos, bem como para identificar portadores. Testes moleculares genéticos também são disponibilizados para o diagnóstico em centros especializados.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

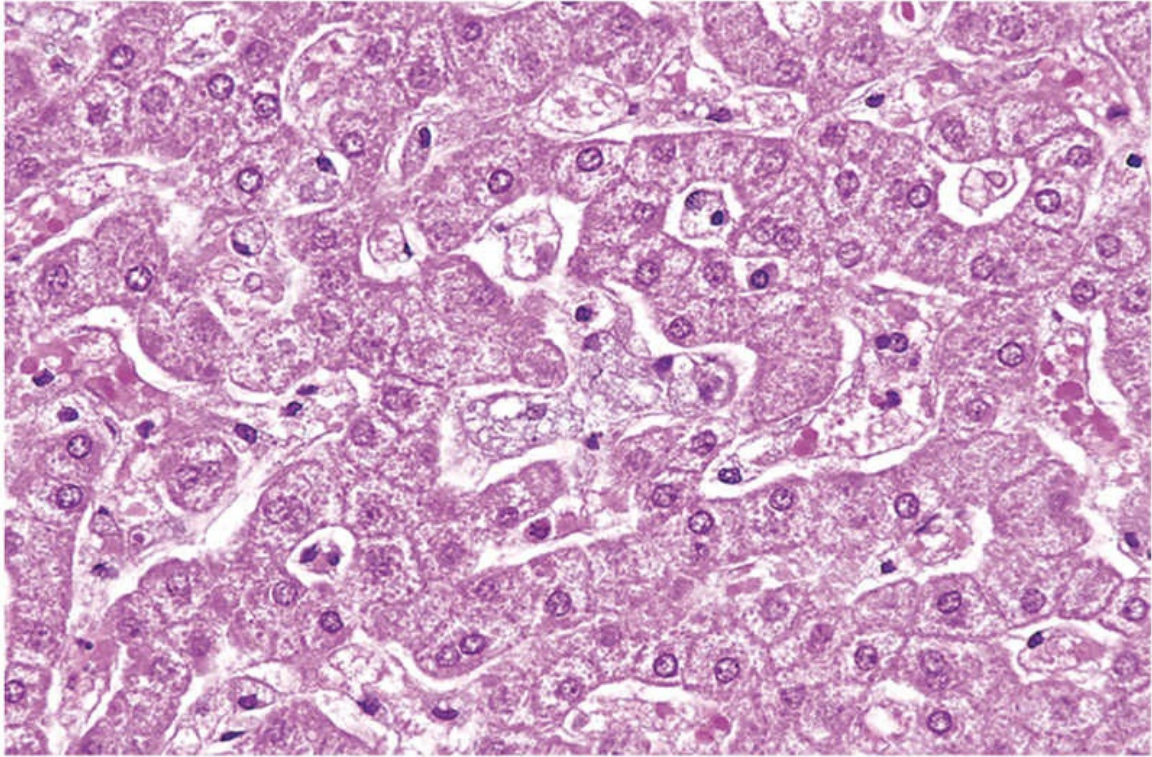



FIGURA 7.10 Doença de Niemann-Pick no fígado. Os hepatócitos e as células de Kupffer exibem aparência espumosa e vacuolada, devido à deposição de lipídeos. (Cortesia do Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

Doença de Niemann-Pick Tipo C

Embora anteriormente fosse considerada uma condição associada aos tipos A e B, a doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) é bastante distinta a níveis bioquímico e molecular, e é mais comum do que os tipos A e B juntos. Origina-se a partir de mutações em dois genes relacionados: *NPC1* e *NPC2*, sendo que o primeiro é responsável pela maioria dos casos. Ao contrário da maior parte das demais doenças de armazenamento, a NPC resulta de um defeito primário no transporte lipídico. As células afetadas acumulam colesterol, bem como gangliosídeos, tais como GM1 e GM2. Tanto a NPC1 quanto a NPC2 estão envolvidas no transporte de colesterol livre dos lisossomos para o citoplasma. Clinicamente, a NPC é heterogênea. A forma mais comum manifesta-se na infância, sendo marcada por ataxia, paralisia supranuclear do olhar vertical, distonia, disartria e regressão

******ebook converter DEMO Watermarks*******

psicomotora.

Doença de Gaucher

A doença de Gaucher resulta da mutação no gene que codifica a *glicocerebrosidase*. A deficiência resultante desta enzima leva a um acúmulo de glicocerebrosídeo, que é um intermediário do metabolismo de glicolipídeos nas células fagocíticas mononucleares. Existem três variantes autossômicas recessivas da doença de Gaucher, decorrentes de mutações alélicas distintas. A atividade deficiente de uma glicocerebrosidase que cliva o resíduo de glicose a partir de ceramida é comum a todas as variantes. Em geral, os macrófagos, particularmente em fígado, baço e medula óssea, degradam sequencialmente os glicolipídeos derivados da quebra de células sanguíneas senescentes. Na doença de Gaucher, a degradação é interrompida no nível dos glicocerebrosídeos, que se acumulam nos macrófagos. Essas células – conhecidas como "células Gaucher" – tornam-se aumentadas, com algumas alcançando diâmetros de até 100 μm, devido à presença de lisossomos distendidos, e adquirem uma aparência citoplasmática patognomônica caracterizada como "papel-seda amassado" (Fig. 7.11). Atualmente, sabe-se que a doença de Gaucher é causada não somente pelo comprometimento gerado pelo material armazenado, mas também pela ativação dos macrófagos. Os tecidos afetados apresentam altos níveis de citocinas derivadas de macrófagos, tais como interleucinas (IL-1, IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

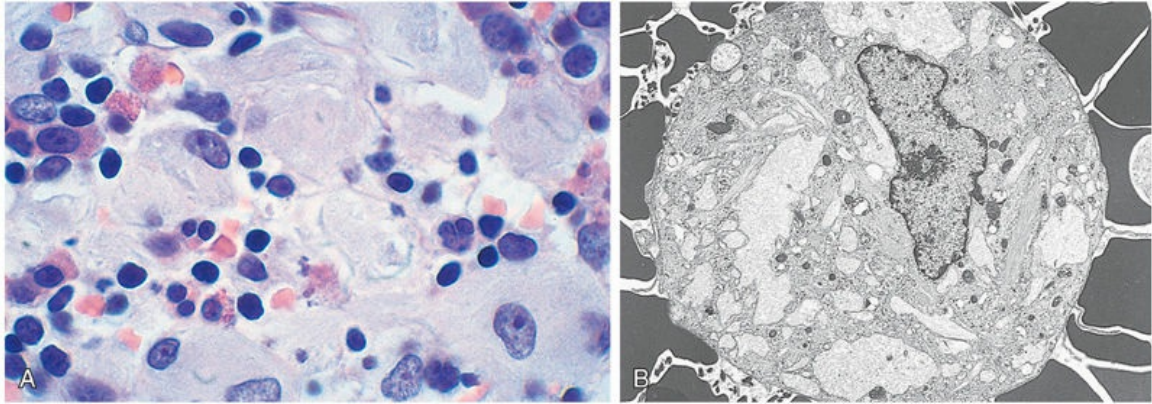



FIGURA 7.11 Doença de Gaucher envolvendo a medula óssea. (A) Células de Gaucher com citoplasma abundante, "enrugado" e repleto de lipídeos. (B) Eletromicrografia de células de Gaucher com lisossomos alongados e distendidos. (Cortesia do Dr. Matthew Fries, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

Uma variante – o tipo 1 – também chamada forma não neuronopática crônica, é responsável por 99% dos casos de doença de Gaucher. Caracteriza-se pelo aspecto clínico ou radiográfico do osso (osteopenia, lesões líticas focais e osteonecrose) em 70% a 100% dos casos. Outros achados são hepatoesplenomegalia e ausência de envolvimento do SNC. O baço frequentemente cresce até atingir enormes proporções, chegando a preencher por completo o abdome. Há células de Gaucher em fígado, baço, linfonodos e medula óssea. A substituição da medula óssea e a erosão cortical podem produzir lesões esqueléticas radiograficamente visíveis, além de citopenia no sangue periférico. Acredita-se que as alterações ósseas sejam causadas pelas citocinas derivadas de macrófagos, mencionadas anteriormente. O tipo 1 é mais comum em judeus asquenazes e, ao contrário das outras variantes, é compatível com uma vida longa. As variantes 2 e 3 caracterizam-se por sinais e sintomas neurológicos. No tipo 2, essas manifestações surgem na infância (*forma neuronopática aguda infantil*) e são mais graves; já no tipo 3, surgem mais tardiamente e são mais brandas (*forma neuronopática crônica*). Apesar de o fígado e o baço também estarem envolvidos, as características clínicas dos tipos 2 e 3 são dominadas pelos distúrbios neurológicos, como convulsões e deterioração mental progressiva. Conforme mencionado anteriormente, a mutação do gene do glicocerebrosídeo é um fator de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

risco bastante importante para a doença de Parkinson. Pacientes com a doença de Gaucher possuem risco 20 vezes maior de desenvolver a doença de Parkinson (em comparação com controles), e de 5% a 10% dos pacientes com a doença de Parkinson apresentam mutações no gene que codifica a glicocerebrosidase. Há uma relação recíproca entre os níveis desta enzima e a alfassinucleína. Esta está envolvida com a patogenia da doença de Parkinson (Cap. 24). Os níveis de glicocerebrosídeos em leucócitos ou em fibroblastos cultivados contribuem com o diagnóstico e com a detecção de portadores heterozigotos. Testes de DNA também estão disponíveis para populações selecionadas.

Atualmente, existem duas terapias aprovadas para a doença de Gaucher tipo I. A primeira é uma reposição enzimática por toda a vida, por meio da infusão de glicocerebrosidase recombinante. A segunda, conhecida como *terapia de redução do substrato*, envolve o consumo oral de um inibidor da enzima glicosilceramida sintase. Isso leva à redução dos níveis sistêmicos de glicocerebrosídeo, que é o substrato da enzima defeituosa da doença de Gaucher. Ensaios clínicos confirmaram que a terapia de redução do substrato leva à redução de tamanho do baço e do fígado, à melhora na contagem de células sanguíneas e à melhora nas funções esqueléticas. Outros tratamentos emergentes incluem terapia gênica por meio de transplante de células-tronco hematopoéticas contendo a enzima corrigida.

Mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses (MPSs) caracterizam-se pela degradação defeituosa e armazenamento excessivo de mucopolissacarídeos em vários tecidos. Cabe lembrar que os mucopolissacarídeos fazem parte da matriz extracelular e que são sintetizados por fibroblastos do tecido conjuntivo. Ocorre secreção da maior parte dos mucopolissacarídeos, entretanto, uma determinada fração é degradada nos lisossomos através de uma via que envolve múltiplas enzimas. Algumas variantes de MPS, classificadas numericamente de MPS I a MPS VII, já foram descritas, cada uma decorrente da deficiência de uma enzima

******ebook converter DEMO Watermarks*******

específica desta via. Os mucopolissacarídeos que se acumulam nos tecidos incluem dermatan sulfato, heparan sulfato, queratan sulfato e (em alguns casos) sulfato de condroitina.

Todas as MPSs geram hepatoesplenomegalia, deformidades esqueléticas, lesões das válvulas cardíacas, depósitos arteriais subendoteliais, particularmente nas artérias coronarianas, e lesões cerebrais. Em muitas das síndromes mais prolongadas, lesões subendoteliais levam à isquemia do miocárdio. Portanto, o infarto do miocárdio e a descompensação cardíaca são importantes causas de morte. A maioria dos casos está associada a fácies grosseira, córneas opacas, rigidez articular e retardo mental. A excreção urinária dos mucopolissacarídeos acumulados está frequentemente aumentada. Em todos esses distúrbios, exceto em um, o modo de herança é autossômico recessivo; a exceção, que é a síndrome de Hunter, é uma doença recessiva ligada ao X. Dentre as sete variantes reconhecidas, somente duas síndromes bem-caracterizadas são discutidas brevemente aqui.

- *A MPS tipo I, também conhecida como síndrome de Hurler, é causada por uma deficiência de α-L-iduronidase.* Na síndrome de Hurler, as crianças afetadas possuem expectativa de vida de 6 a 10 anos, e a morte geralmente resulta de complicações cardíacas. O acúmulo de dermatan sulfato e de heparan sulfato é observado em células do sistema fagocítico mononuclear, fibroblastos e em células endoteliais e de músculo liso das paredes vasculares. As células afetadas encontram-se aumentadas e com o citoplasma claro, em decorrência do acúmulo de material positivo para a coloração com o ácido periódico de Schiff dentro de lisossomos saturados e vacuolados. Também podem ser observadas inclusões lisossômicas em neurônios, que são responsáveis pelo retardo mental.
- *A MPS tipo II, ou síndrome de Hunter, difere da síndrome de Hurler pelo modo de herança (ligado ao X), pela ausência de córneas opacas e pelo curso clínico frequentemente mais brando.* Assim como na síndrome de Hurler, os mucopolissacarídeos acumulados na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

síndrome de Hunter são o heparan sulfato e o dermatan sulfato, porém, neste caso, a causa é a deficiência da enzima L-iduronato sulfatase. Apesar da diferença na deficiência enzimática, o acúmulo dos mesmos substratos ocorre porque a quebra do heparan sulfato e do dermatan sulfato requer tanto a α-L-iduronidase quanto a sulfatase; na ausência de alguma delas, a degradação subsequente é impedida. O diagnóstico é realizado por meio da quantificação dos níveis enzimáticos nos leucócitos. O diagnóstico pelo DNA não é realizado rotineiramente devido ao grande número de mutações alélicas existentes.

Resumo

Doenças de armazenamento lisossômico

- A doença de Tay-Sachs é causada pela incapacidade de metabolização dos gangliosídeos GM2 devido à ausência da subunidade β da hexosaminidase lisossômica. Os gangliosídeos GM2 acumulam-se no SNC e causam retardo mental grave, cegueira, fraqueza motora e morte aos 2 a 3 anos de idade.
- As doenças de Niemann-Pick tipos A e B são causadas pela deficiência de esfingomielinase. Na variante mais grave, tipo A, o acúmulo de esfingomielina no sistema nervoso resulta em danos neuronais. A esfingomielina também é armazenada em fagócitos no fígado, no baço, na medula óssea e nos linfonodos, causando aumento de tamanho nestes órgãos. No tipo B, não há dano neuronal.
- A doença de Niemann-Pick tipo C é causada por um defeito no transporte de colesterol com consequente acúmulo de colesterol e gangliosídeos no sistema nervoso. As crianças afetadas exibem ataxia, disartria e regressão psicomotora.
- A doença de Gaucher é causada pela ausência da enzima lisossômica glicocerebrosidase, com acúmulo de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

glicocerebrosídeo nas células fagocíticas mononucleares. Na variante mais comum, tipo 1, os fagócitos afetados tornam-se aumentados (células de Gaucher) e acumulam-se no fígado, no baço e na medula óssea, causando hepatoesplenomegalia e erosão óssea. Os tipos 2 e 3 caracterizam-se por envolvimento neuronal variável.

- As MPSs surgem a partir do acúmulo de mucopolissacarídeos em diversos tecidos, como fígado, baço, coração, vasos sanguíneos, cérebro, córnea e articulações. Os pacientes afetados por qualquer uma das formas apresentam fácies grosseira. As manifestações da síndrome de Hurler incluem córneas opacas, depósitos nas artérias e nas válvulas coronarianas e morte na infância. A síndrome de Hunter possui um curso clínico mais brando.

Doenças de Armazenamento de Glicogênio (Glicogenoses)

Uma deficiência herdada de qualquer uma das enzimas envolvidas com a síntese ou a degradação de glicogênio pode resultar no acúmulo excessivo de glicogênio ou em alguma forma anormal de glicogênio em variados tecidos. O tipo de glicogênio armazenado, sua localização intracelular e a distribuição tecidual das células afetadas variam de acordo com a deficiência enzimática específica. Independentemente de qual tecido ou quais células foram afetados, o glicogênio é armazenado mais frequentemente no citoplasma ou, ocasionalmente, no núcleo. Uma variante – a doença de Pompe – é uma forma de doença de armazenamento lisossômico, já que a enzima ausente é localizada nos lisossomos. A maioria das glicogenoses é herdada na forma de doenças autossômicas recessivas, assim como ocorre comumente nas síndromes de “enzima ausente”.

Foi descrita em torno de uma dúzia de formas de glicogenoses associadas a deficiências enzimáticas específicas. Com base em achados fisiopatológicos, podem ser agrupadas em três categorias

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(Tabela 7.4):

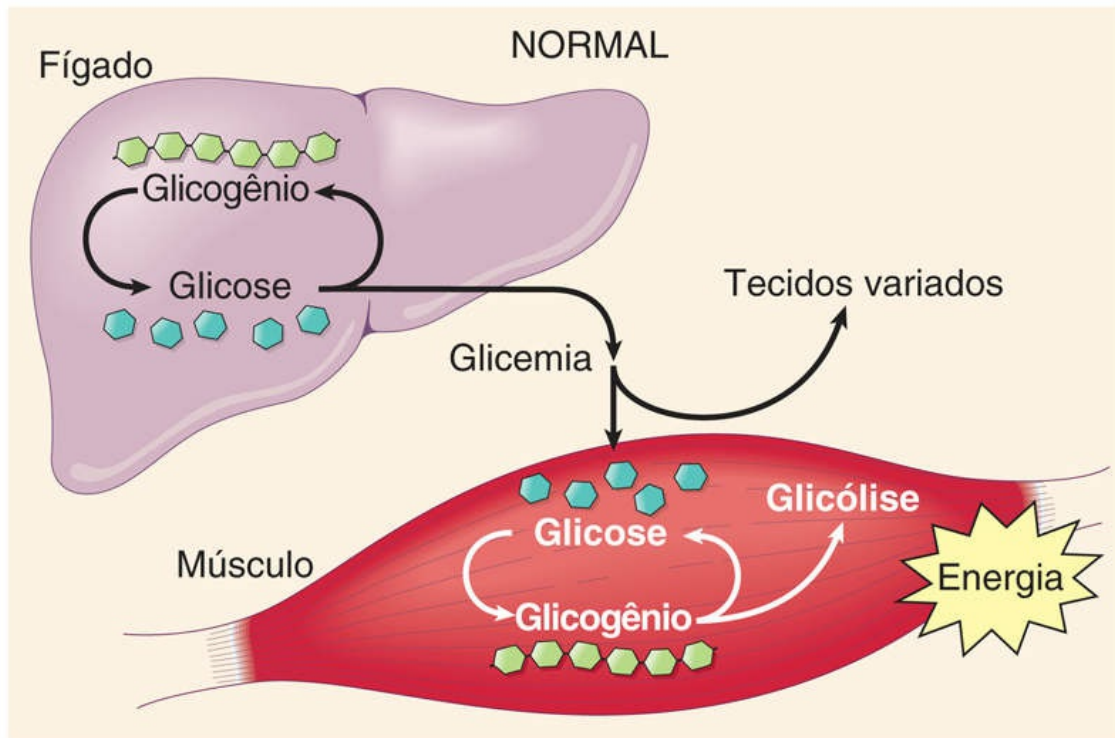
- *Tipo hepático.* O fígado contém diversas enzimas que sintetizam glicogênio para armazenamento e que também o quebram para a formação de glicose livre. Assim, uma deficiência das enzimas hepáticas envolvidas com o metabolismo de glicogênio está associada a dois importantes efeitos clínicos: aumento do fígado devido ao armazenamento de glicogênio, e hipoglicemia, em decorrência de uma falha na produção de glicose (Fig. 7.12). O exemplo mais importante da forma hepática de glicogenose é a *doença de von Gierke* (glicogenose tipo I), causada pela falta de glicose-6-fosfatase (Tabela 7.4).
- *Tipo miopático.* No músculo estriado, o glicogênio é uma importante fonte de energia. Não surpreendentemente, a maioria das formas de doenças de armazenamento de glicogênio afeta os músculos. Quando ocorre deficiência nas enzimas envolvidas com a glicólise, ocorre armazenamento de glicogênio nos músculos, levando à fraqueza muscular, devido à falta de produção de energia. As formas miopáticas das doenças de armazenamento de glicogênio são tipicamente caracterizadas por cãibras após exercícios, mioglobinúria, com falha do exercício em induzir uma elevação nos níveis de lactato no sangue, em decorrência do bloqueio da glicólise. A *doença de McArdle* (glicogenose tipo V), que resulta de uma deficiência da fosforilase muscular, é o protótipo das glicogenoses miopáticas.
- A glicogenose tipo II *(doença de Pompe)* é causada por uma deficiência na maltase ácida lisossômica e está associada ao depósito de glicogênio em praticamente qualquer órgão, sendo a cardiomegalia a manifestação mais proeminente. A maioria dos pacientes afetados morre dentro de 2 anos após o início da insuficiência cardiorrespiratória. A terapia com a enzima ausente (glicosidase) pode reverter os danos ao músculo cardíaco e aumentar discretamente a longevidade.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tabela 7.4

Principais Subgrupos de Glicogenoses

Categoria Clinicopatológica	Tipo Específico	Deficiência Enzimática	Alterações Morfológicas	Achados Clínicos
Tipo Hepático	Hepato-renal (doença de von Gierke, tipo I)	Glicose-6-fosfatase	Hepatomegalia: acúmulos intracitoplasmáticos de glicogênio e pequenas quantidades de lipídeos; glicogênio intranuclear Renomegalia: acúmulos intracitoplasmáticos de glicogênio nas células epiteliais tubulares corticais	Nos pacientes não tratados, desenvolvimento prejudicado, deficiência de crescimento, hepatomegalia e renomegalia Hipoglicemia devido à falha na mobilização da glicose, frequentemente levando a convulsões Hiperlipidemia e hiperuricemia devido ao desarranjo no metabolismo da glicose; muitos pacientes desenvolvem gota e xantomas cutâneos Tendência ao sangramento pela disfunção plaquetária Com o tratamento (fornecimento contínuo de glicose), a maioria dos pacientes sobrevive, mas desenvolve complicações tardias, (p. ex., adenomas hepáticos)
Tipo miopático	Doença de McArdle (tipo V)	Fosforilase muscular	Somente músculo esquelético: acúmulos de glicogênio predominantemente em local subsarcolêmico	Câibras dolorosas associadas a exercícios extenuantes A mioglobinúria ocorre em 50% dos casos Manifestação inicial em adultos (>20 anos) O exercício muscular não é capaz de elevar os níveis de lactato no sangue venoso Compatível com a longevidade normal
Outros Tipos	Glicogenose generalizada (doença de Pompe, tipo II)	Glicosidase lisossômica (maltase ácida)	Hepatomegalia branda: balonização dos lisossomos contendo glicose, conferindo um padrão rendilhado ao citoplasma Cardiomegalia: glicogênio no interior do sarcoplasma, bem como envolto por membrana Músculo esquelético: semelhante ao coração (ver anteriormente, em cardiomegalia)	Cardiomegalia maciça, hipotonia muscular e insuficiência cardiorrespiratória antes dos 2 anos A forma adulta mais branda, com envolvimento somente de músculo esquelético, manifesta-se com miopatia crônica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

DOENÇA DE ARMAZENAMENTO DE GLICOGÊNIO – TIPO HEPÁTICO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

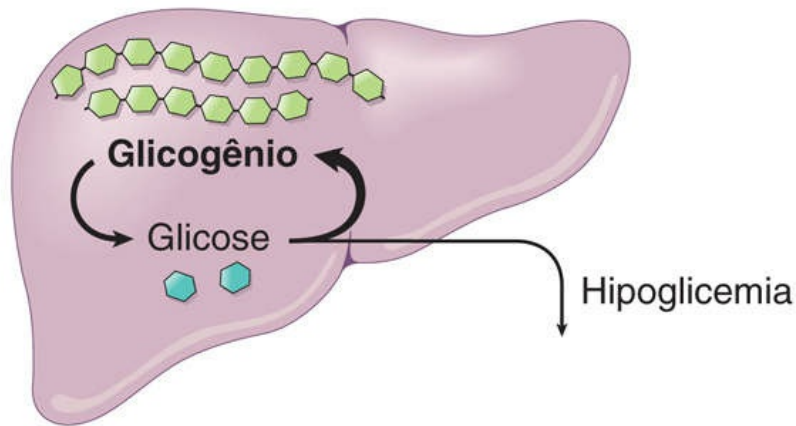
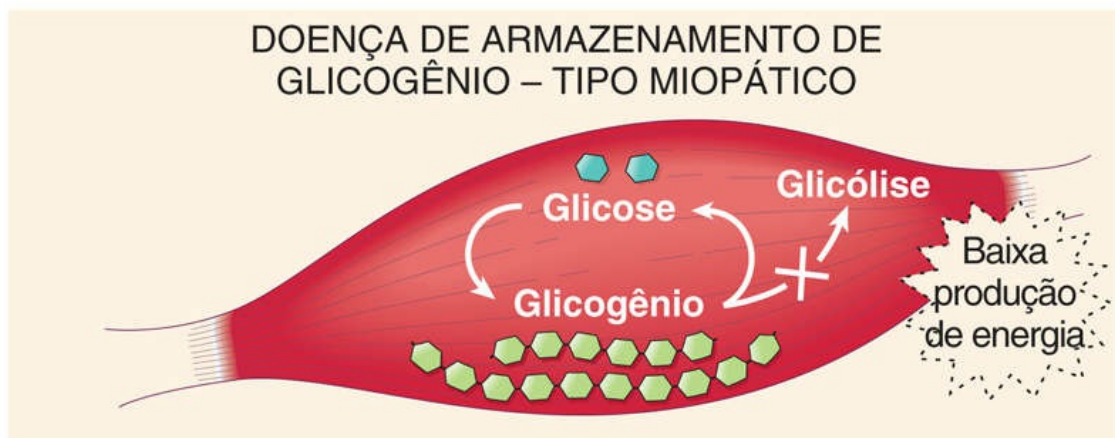



FIGURA 7.12 *(Superior)* Um esquema simplificado do metabolismo normal do glicogênio no fígado e nas células de músculo esquelético. *(Meio)* Os efeitos de uma deficiência hereditária de enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo do glicogênio. *(Inferior)* As consequências de uma deficiência genética das enzimas que metabolizam o glicogênio nos músculos esqueléticos.

Resumo

Doenças de armazenamento de glicogênio

- A deficiência herdada de enzimas envolvidas no metabolismo do glicogênio pode levar ao armazenamento de formas normais ou anormais de glicogênio, predominantemente em fígado ou músculos, ou em todos os tecidos.
- Na forma hepática (doença de von Gierke), as células do fígado armazenam o glicogênio devido à falta de glicose-6-fosfatase hepática.
- Há diversas formas miopáticas, como a doença de McArdle, em que a ausência de fosforilase muscular leva ao armazenamento nos músculos esqueléticos e à ocorrência de cãibras após exercícios.
- Na doença de Pompe, há falta de maltase ácida lisossômica e todos os órgãos são afetados; mas o envolvimento cardíaco é predominante.

Doenças Causadas por Mutações nos Genes Codificantes de Proteínas que Regulam o Crescimento Celular

Conforme detalhado no Capítulo 6, o crescimento celular normal é regulado por duas classes de genes – os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor. As mutações que afetam esses genes, mais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

comumente em células somáticas, estão envolvidas na patogenia de diversos tumores. No entanto, em aproximadamente 5% a 10% de todos os cânceres, mutações em determinados genes supressores de tumor estão presentes em todas as células do corpo, inclusive as germinativas, podendo, assim, ser transmitidas para a progênie. Estes genes mutantes predispõem a progênie a tumores hereditários (tópico discutido em mais detalhes no Capítulo 6). Alguns importantes exemplos de neoplasias familiais em crianças são discutidos adiante neste capítulo.

Distúrbios multigênicos complexos

Os distúrbios multigênicos complexos – conhecidos como "distúrbios multifatoriais ou poligênicos" – são causados por interações entre variantes genéticas e fatores ambientais. A variante genética que ocorre em pelo menos 1% da população é denominada polimorfismo. De acordo com a hipótese da doença comum – variante comum, os distúrbios multigênicos complexos ocorrem quando muitos polimorfismos, cada um com um efeito modesto e com baixa penetrância, são herdados conjuntamente. Dois fatos adicionais importantes surgiram a partir de estudos de distúrbios complexos comuns, como o diabetes tipo 1:

- Embora os distúrbios complexos resultem da herança coletiva de muitos polimorfismos, diferentes polimorfismos variam em significância. Por exemplo, dos 20 a 30 genes associados ao diabetes tipo 1, seis ou sete são mais importantes, e alguns alelos do HLA contribuem em mais de 50% com o risco (Cap. 20).
- Alguns polimorfismos são comuns a múltiplas doenças do mesmo tipo, enquanto outros são específicos para determinadas doenças. Esta observação é bem ilustrada pelas doenças inflamatórias imunomediadas (Cap. 5).
- Muitos dos polimorfismos associados a doenças estão em regiões não codificantes, de forma que provavelmente afetam

******ebook converter DEMO Watermarks*******

a regulação epigenética da expressão gênica.

Inúmeras características fenotípicas normais são governadas pela herança multigênica, tais como cores dos cabelos, dos olhos e da pele, altura e inteligência. Estas características (também conhecidas como *loci* traços quantitativos [QTLs]) apresentam uma variação contínua dentro de todos os grupos populacionais e através deles. No entanto, a expressão fenotípica de traços complexos é significativamente modificada por influências ambientais. Por exemplo, o diabetes melito tipo 2 possui muitas das características de um distúrbio multigênico complexo. Está bem estabelecido que, clinicamente, os indivíduos afetados frequentemente apresentam as primeiras manifestações clínicas da doença após ganho de peso. Portanto, a obesidade, assim como outras influências ambientais, mascara o traço genético do diabetes. A associação deste modo de herança a uma doença deve ser realizada com cautela. Esta atribuição depende de muitos fatores, porém os primeiros a serem considerados são o agrupamento familiar e a exclusão dos modos de transmissão mendeliano e cromossômico. Uma variação dos níveis de gravidade de uma doença sugere que se trate de um distúrbio multigênico complexo, porém, conforme enfatizado anteriormente, a expressividade variada e a penetrância reduzida de genes únicos mutantes também podem ser responsáveis por este fenômeno. Diante disso, por vezes, é difícil distinguir os distúrbios mendelianos dos multifatoriais.

Distúrbios citogenéticos

As anormalidades citogenéticas ocorrem com frequência muito maior do que se imagina. Estima-se que aproximadamente 1 em 200 recém-nascidos possua alguma forma de anormalidade cromossômica. O valor é muito maior quando se consideram fetos que não sobrevivem ao parto a termo; em 50% dos abortos espontâneos no primeiro trimestre, os fetos podem apresentar alguma anormalidade cromossômica. Os distúrbios citogenéticos resultam de alterações no número ou na estrutura dos cromossomos, e podem afetar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

autossomos ou cromossomos sexuais.

Antes de adentrar uma discussão acerca de aberrações cromossômicas, cabe revisar a cariotipagem como ferramenta básica para o citogeneticista. **Um cariótipo é uma representação fotográfica de uma metáfase corada e espalhada, onde os cromossomos são arranjados em ordem decrescente de comprimento.** Existem várias técnicas para a coloração de cromossomos. Com a técnica largamente utilizada de coloração de Giemsa (bandeamento G), cada série de cromossomos possui um padrão distinto de alternância de bandas claras e escuras, com espessuras variadas (Fig. 7.13). O uso das técnicas de bandeamento permite a identificação de cada cromossomo e pode detectar e localizar anormalidades estruturais grandes o suficiente para produzirem alterações no padrão de bandeamento (descritas mais adiante).

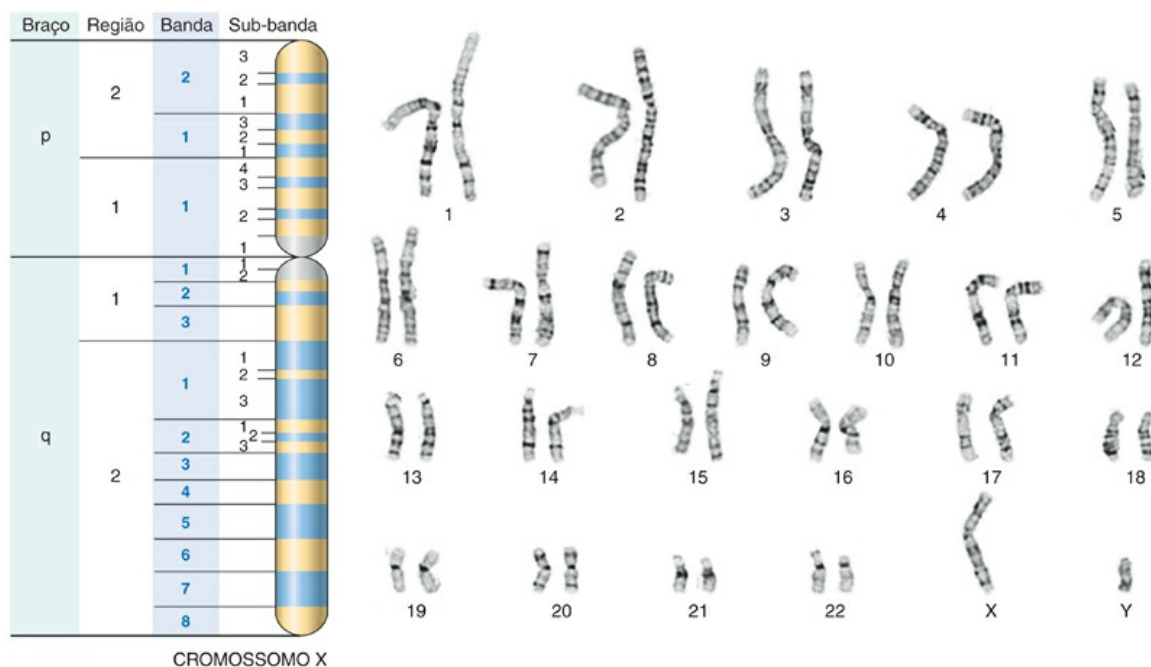



FIGURA 7.13 Cariótipo masculino normal em bandeamento G (46,XY). Também está demonstrado o padrão de bandeamento do cromossomo X com a nomenclatura de braços, regiões, bandas e sub-bandas. (Cariótipo. Cortesia do Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Anormalidades Numéricas

Nos seres humanos, a contagem normal de cromossomos é 46 (2n = 46). Qualquer múltiplo exato do número haploide (n) gera *euploidia*. Números de cromossomos como 3n e 4n são chamados poliploides. A poliploidia geralmente resulta em aborto espontâneo. Qualquer número que não seja um múltiplo exato de n é denominado *aneuploidia*. A principal causa de aneuploidia é a não disjunção de um par homólogo de cromossomos na primeira divisão meiótica ou uma falha na separação de cromátides-irmãs durante a segunda divisão meiótica. Esta última também pode ocorrer em células somáticas, durante a mitose, levando à produção de duas células aneuploides. O fracasso no pareamento de cromossomos homólogos, seguido de pareamento aleatório (atraso na anáfase), também pode levar à aneuploidia. Quando a não disjunção ocorre no momento da meiose, os gametas formados possuem um cromossomo a mais (n + 1) ou um a menos (n – 1). A fertilização desses gametas por gametas normais poderia resultar em dois tipos de zigotos: trissômico, com um cromossomo a mais (2n + 1), ou monossômico (2n – 1). A monossomia envolvendo um autossomo não é compatível com a vida, ao passo que as trissomias de determinados autossomos e as monossomias envolvendo cromossomos sexuais são compatíveis com a vida. Estes, conforme será visto, estão associados a variáveis graus de anormalidades fenotípicas. O *mosaicismo* é um termo usado para descrever a presença de duas ou mais populações de células com diferentes complementos de cromossomos em um mesmo indivíduo. Ainda no contexto de quantidade de cromossomos, uma não disjunção mitótica pós-zigótica resultaria na produção de uma célula-filha trissômica e de uma monossômica; as células descendentes destas produziriam, então, um mosaico. Conforme será discutido adiante, o mosaicismo é comum nos cromossomos sexuais, enquanto o mosaicismo autossômico não o é.

Anormalidades Estruturais

As alterações estruturais nos cromossomos resultam, em geral, em quebra cromossômica, seguida de perda ou rearranjo de material.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tais alterações costumam ser identificadas por meio do uso de uma abreviação citogenética, em que a letra p (*petit* [pequeno]) refere-se ao braço curto de um cromossomo, e q, ao braço longo. Cada braço é, então, dividido em numerosas regiões (1, 2, 3 e assim por diante) do centrômero para fora, e em cada região há bandas organizadas em ordem numérica (Fig. 7.13). Portanto, 2q34 indica o cromossomo 2, braço longo, região 3, banda 4. Os padrões do rearranjo cromossômico após a quebra (Fig. 7.14) são os seguintes:

- A *translocação* implica a transferência da parte de um cromossomo a outro. Este processo é, em geral, recíproco (ou seja, há troca de fragmentos entre dois cromossomos). Na abreviação genética, as translocações são indicadas pela letra t, seguida dos cromossomos envolvidos, em ordem numérica, por exemplo, 46,XX,t(2;5)(q31;p14). Isso indicaria uma translocação recíproca envolvendo o braço longo (q) do cromossomo 2 na região 3, banda 1, e o braço curto do cromossomo 5, região 1, banda 4. Quando todos os fragmentos quebrados são trocados, a *translocação recíproca balanceada* (Fig. 7.14) resultante não é nociva ao portador, o qual possui a quantidade normal de cromossomos e o complemento total do material genético. Entretanto, durante a gametogênese, formam-se gametas anormais (desbalanceados), resultando em zigotos anormais. Um padrão especial de translocação que envolve dois cromossomos acrocêntricos chama-se *translocação do tipo fusão cêntrica*, ou *robertsoniana*. As quebras geralmente ocorrem próximas ao centrômero, afetando os braços curtos de ambos os cromossomos. A transferência dos fragmentos leva à formação de um cromossomo muito grande e de outro extremamente pequeno (Fig. 7.14). Os fragmentos curtos são perdidos, e o portador possui 45 cromossomos. Como os braços curtos de todos os cromossomos acrocêntricos carregam genes altamente redundantes (p. ex., genes de RNA ribossômico), tais perdas são compatíveis com a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sobrevivência. No entanto, surgem dificuldades durante a gametogênese, levando à formação de gametas desbalanceados, que podem resultar na formação de descendentes anormais.

- Os *isocromossomos* são formados quando o centrômero divide-se horizontalmente em vez de verticalmente. Um dos dois braços do cromossomo é perdido, e o braço restante é duplicado, o que resulta em um cromossomo com apenas dois braços curtos, ou dois braços longos. O isocromossomo mais comum presente em nascidos vivos envolve o braço longo do cromossomo X e é denominado i(Xq). Quando a fertilização ocorre por um gameta que contém um cromossomo X normal, tem-se a monossomia do Xp e a trissomia do Xq.
- A *deleção* envolve a perda de uma porção de um cromossomo. Uma quebra única pode suprimir um segmento terminal. Duas quebras intersticiais, com nova união nos segmentos proximal e distal, podem resultar na perda de um segmento interno. O fragmento isolado, com ausência de centrômero, quase nunca sobrevive e, com isso, muitos genes são perdidos.
- As *inversões* ocorrem quando se têm duas quebras intersticiais em um cromossomo, e o segmento é reunido após uma volta completa.
- Um *cromossomo em anel* é uma variante da deleção. Após a perda de segmentos de cada extremidade do cromossomo, os braços unem-se formando um anel.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

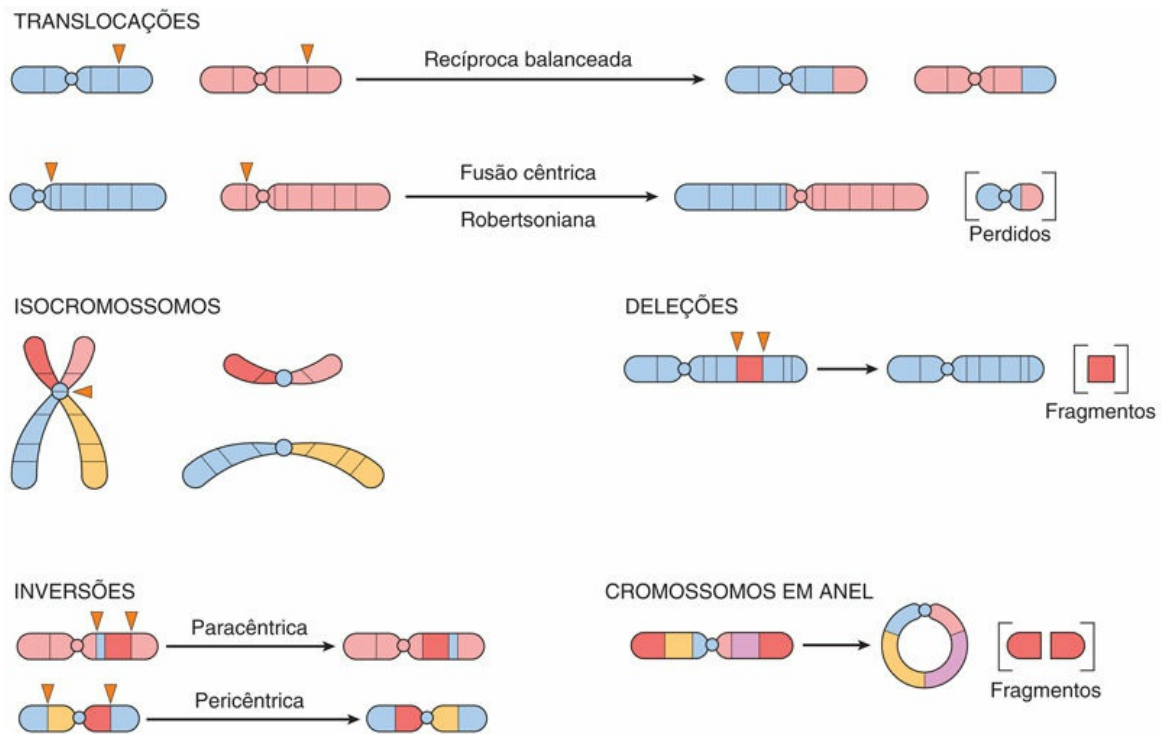



FIGURA 7.14 Tipos de rearranjos cromossômicos.

Características Gerais dos Distúrbios Cromossômicos

- Os distúrbios cromossômicos podem estar associados à ausência (deleção, monossomia), ao excesso (trissomia) ou a rearranjos anormais (translocações) de cromossomos.
- Em geral, a perda de material cromossômico produz defeitos mais graves do que o ganho de material cromossômico.
- O material cromossômico em excesso pode se originar a partir de um cromossomo completo (como em uma trissomia), ou de parte de um cromossomo (como em uma translocação robertsoniana).
- Desequilíbrios dos cromossomos sexuais (excesso ou perda) são tolerados muito mais facilmente do que desequilíbrios semelhantes dos autossomos.
- Os distúrbios dos cromossomos sexuais, em geral, produzem anormalidades sutis, por vezes não detectadas ao nascimento. A infertilidade, que é uma manifestação comum, torna-se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

detectável somente na adolescência.

- Na maioria dos casos, os distúrbios cromossômicos resultam de alterações *de novo* (em outras palavras, os progenitores são normais, e o risco de recorrência nos irmãos é baixo). A forma de translocação da síndrome de Down (descrita adiante) exibe uma exceção incomum, porém importante, a este princípio.

Alguns exemplos específicos de doenças que envolvem alterações no cariótipo são apresentados a seguir.

Distúrbios Genéticos Envolvendo Autossomos

Três trissomias autossômicas (21, 18 e 13) e uma síndrome de deleção (síndrome *cri du chat* – grito do gato), que é causada pela deleção parcial do braço curto do cromossomo 5, foram as primeiras anormalidades cromossômicas identificadas. Mais recentemente, várias síndromes de trissomias e deleção adicionais foram descritas, como aquelas que acometem o 22q. A maioria destes distúrbios é bastante incomum, mas suas características clínicas permitem o reconhecimento imediato (Fig. 7.15).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

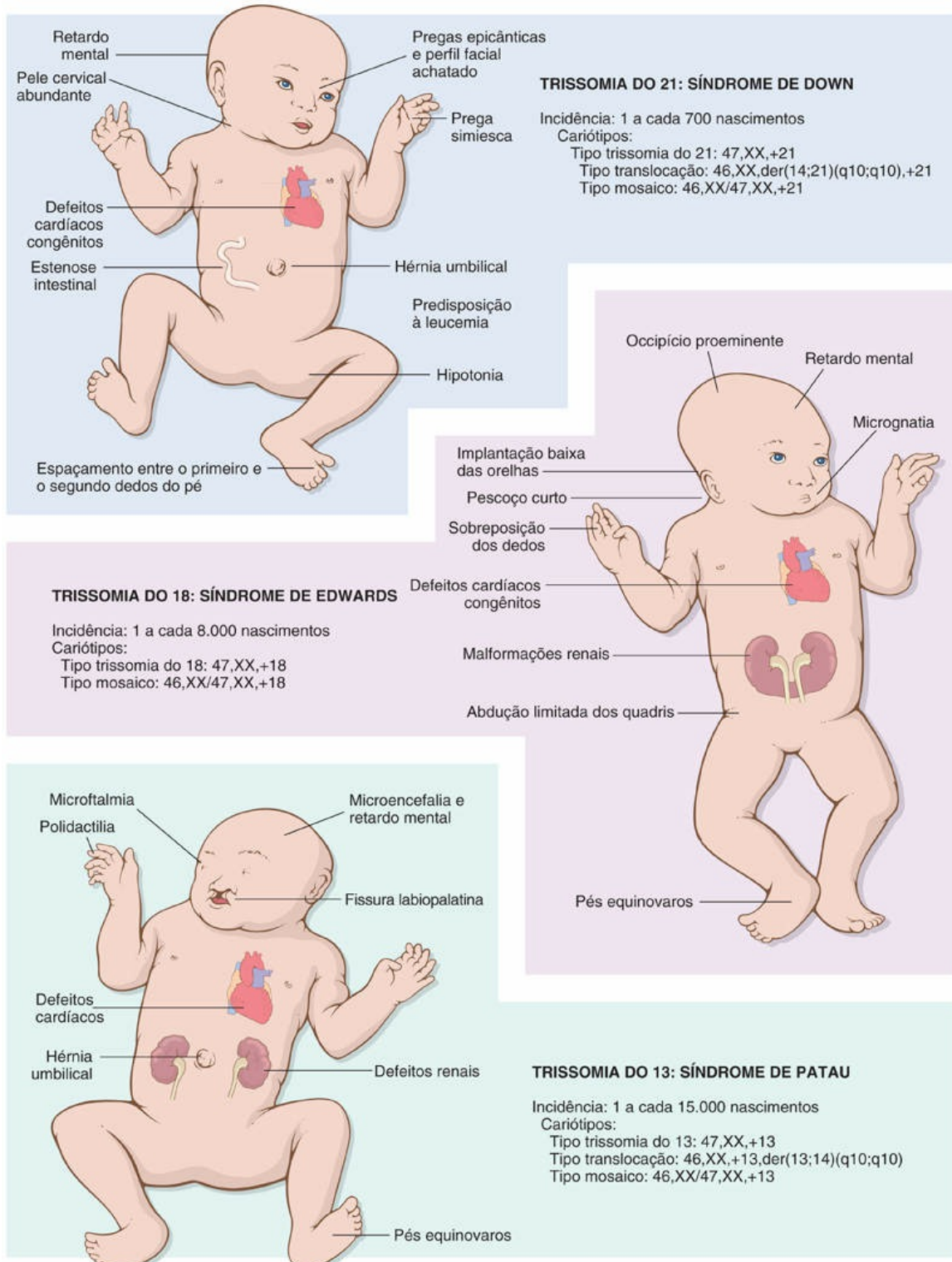



FIGURA 7.15 Manifestações clínicas e cariótipos das três trissomias autossômicas mais comuns.

Apenas a trissomia do 21 e as deleções do 22q11.2 ocorrem com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

frequência suficiente para merecerem mais considerações.

Trissomia do 21 (Síndrome de Down)

A síndrome de Down, caracterizada por uma cópia adicional de genes no cromossomo 21, é o distúrbio cromossômico mais comum. Cerca de 95% dos indivíduos afetados possuem trissomia do 21, de forma que a sua contagem cromossômica é de 47. Conforme mencionado anteriormente, a causa mais comum de trissomia e, portanto, da síndrome de Down, é a não disjunção meiótica. Os progenitores dessas crianças são normais em todos os aspectos. A idade materna tem forte influência sobre a incidência da síndrome de Down. A síndrome ocorre em 1 a cada 1.550 nascidos vivos de mulheres com menos de 20 anos. Em contraste, ocorre em 1 em cada 25 nascimentos de mulheres com mais de 45 anos de idade. A correlação com a idade materna sugere que, na maioria dos casos, a não disjunção meiótica do cromossomo 21 ocorra no óvulo. De fato, em 95% dos casos, o cromossomo adicional possui origem materna. A razão para a maior suscetibilidade do óvulo sofrer a não disjunção com o passar dos anos ainda não foi totalmente esclarecida. Não foi encontrado nenhum efeito da idade paterna sobre os casos em que o cromossomo adicional foi derivado do pai.

Em cerca de 4% de todos os pacientes com a trissomia do 21, o material cromossômico adicional está presente como uma translocação do braço longo do cromossomo 21 para o cromossomo 22 ou para o 14. Tais casos são frequentemente (mas não sempre) familiais, e o cromossomo translocado é herdado de um dos progenitores, que é tipicamente portador de uma translocação robertsoniana. Aproximadamente 1% dos pacientes com a trissomia do 21 é mosaico, geralmente com uma mistura de células com 46 e 47 cromossomos. Esses casos resultam da não disjunção mitótica do cromossomo 21 durante uma fase inicial da embriogênese. As manifestações clínicas desses casos são variáveis e mais brandas, dependendo da proporção de células anormais.

As características clínicas diagnósticas desta condição – perfil facial achatado, fissuras palpebrais oblíquas e pregas epicânticas (Fig. 7.15) –

******ebook converter DEMO Watermarks*******

são imediatamente identificadas, geralmente até mesmo ao nascimento. A síndrome de Down é uma das principais causas de retardo mental grave; aproximadamente 80% dos indivíduos acometidos possuem QI de 25 a 50. Por outro lado, alguns mosaicos com síndrome de Down possuem alterações fenotípicas brandas, com inteligência normal, ou próxima do normal. Além das anormalidades fenotípicas e do retardo mental, já relatados, algumas outras características clínicas merecem menção:

- *Aproximadamente 40% dos pacientes possuem doença cardíaca congênita*, mais comumente defeitos do coxim endocárdico, incluindo defeitos de septo atrial, malformações de válvulas atrioventriculares e defeitos de septo ventricular (Cap. 11). Os problemas cardíacos são responsáveis pela maioria das mortes de bebês e de crianças. Inúmeras outras malformações congênitas, como atresias do esôfago e do intestino delgado, também são comuns.
- Crianças com trissomia do 21 possuem *risco de 10 a 20 vezes maiores de desenvolvimento de leucemia aguda*. Podem ocorrer tanto leucemias linfoblásticas agudas, quanto leucemias mieloides agudas (Cap. 12).
- Virtualmente todos os pacientes com trissomia do 21 com mais de 40 anos de idade desenvolvem *alterações neuropáticas* características da doença de Alzheimer, um distúrbio degenerativo do cérebro (Cap. 23).
- Os pacientes com síndrome de Down possuem *respostas imunes anormais* que os predispõem a infecções graves, particularmente nos pulmões, e à doença autoimune da tireoide (Cap. 20). Embora diversas anormalidades já tenham sido relatadas, afetando predominantemente as funções das células T, os fundamentos dos distúrbios imunes ainda não foram esclarecidos.

Apesar de todos esses problemas, os avanços nos cuidados médicos têm aumentado a longevidade de indivíduos com trissomia do 21.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Atualmente, a média de idade de morte é de 60 anos (em 1983, era de 25 anos). Embora o cariótipo da síndrome de Down seja conhecido há décadas, as bases moleculares para esta doença permanecem indefinidas. Estudos realizados em indivíduos com trissomia parcial do cromossomo 21 e de modelos murinos de trissomia identificaram a região crítica do cromossomo 21 humano que está envolvida na patogenia. Com base nesses estudos, foram implicados diversos grupos de genes, cada um dos quais previsto para participar da mesma via biológica. Por exemplo, 16 genes estão envolvidos na via de energia mitocondrial, vários provavelmente influenciam o desenvolvimento do SNC, e um grupo está envolvido no metabolismo do folato. Não se sabe como cada um destes grupos de genes está relacionado com a síndrome de Down. Uma dificuldade adicional está no fato de que inúmeros genes de miRNA residem no cromossomo 21, sendo capazes de impedir a tradução de genes que se localizam em outros locais do genoma.

O diagnóstico molecular da síndrome de Down, no período pré-natal, teve importante progresso. Aproximadamente 5% a 10% de todo o DNA celular livre no sangue materno é derivado do feto e pode ser identificado por marcadores genéticos polimórficos. Com o uso do sequenciamento de nova geração, é possível determinar, com grande precisão, a dosagem de genes ligados ao cromossomo 21 no DNA fetal. Este método surgiu como técnica não invasiva, sensível e específica (“biópsia líquida”) para o diagnóstico pré-natal da trissomia do 21, bem como de outras trissomias. Atualmente, todos os casos de trissomia do 21 identificados por estas biópsias líquidas são confirmados pelas técnicas citogenéticas convencionais em células fetais obtidas da amniocentese.

Síndrome da Deleção 22q11.2

A síndrome da deleção 22q11.2 engloba um espectro de distúrbios que resultam de uma pequena deleção intersticial da banda 11 do braço longo do cromossomo 22. As características clínicas desta síndrome incluem doença cardíaca congênita afetando as vias de saída, anormalidades do palato, dismorfismo facial, atraso no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desenvolvimento, hipoplasia do timo com comprometimento da imunidade das células T (Cap. 5) e hipoplasia da paratireoide, levando à hipocalcemia (Cap. 20). Anteriormente, acreditava-se que estes achados clínicos representariam dois distúrbios diferentes: síndrome de DiGeorge e síndrome velocardiofacial. No entanto, atualmente, sabe-se que ambas são causadas pela deleção 22q11.2. As manifestações clínicas são diferentes provavelmente devido às variações no tamanho e na posição das deleções. Quando a imunodeficiência de células T e a hipocalcemia são as características dominantes, os pacientes se enquadram na *síndrome de DiGeorge*, ao passo que os pacientes com a *síndrome velocardiofacial* apresentam imunodeficiência branda, com dismorfismo pronunciado e defeitos cardíacos. Além dessas malformações, os pacientes com deleção 22q11.2 possuem alto risco para o desenvolvimento de esquizofrenia e transtorno bipolar. De fato, estima-se que a esquizofrenia se desenvolve em aproximadamente 25% dos adultos com esta síndrome. De modo semelhante, deleções na região podem ser encontradas em 2% a 3% dos indivíduos com esquizofrenia de início na infância. As bases moleculares para esta síndrome ainda não foram totalmente esclarecidas. A região afetada do cromossomo 11 codifica inúmeros genes. Dentre estes, um gene de fator de transcrição denominado *TBX1* é considerado um dos possíveis causadores, pois sua perda parece correlacionar com a ocorrência da síndrome de DiGeorge. É evidente que existem outros genes que contribuem para os distúrbios comportamentais e psiquiátricos, entretanto, eles ainda não foram identificados.

O diagnóstico desta condição pode ser suspeitado pelos achados clínicos, mas é definitivo somente através da detecção da deleção, geralmente pela hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) (Fig. 7.38B).

Resumo

Distúrbios citogenéticos envolvendo autossomos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A síndrome de Down está associada a uma cópia adicional de genes no cromossomo 21, mais comumente devido a uma trissomia do 21, e menos frequentemente a uma translocação de material cromossômico adicional do cromossomo 21 a outros cromossomos, ou a mosaicismo.
- Os pacientes com síndrome de Down apresentam retardo mental grave, perfil facial achatado, pregas epicânticas, malformações cardíacas, riscos mais elevados para o desenvolvimento de leucemia e de infecções, e desenvolvimento prematuro da doença de Alzheimer.
- A deleção de genes no *locus* cromossômico 22q11.2 gera malformações que afetam face, coração, timo e paratireoides. Os distúrbios resultantes são reconhecidos como (1) síndrome de DiGeorge (hipoplasia do timo, redução na imunidade de células T e hipoplasia de paratireoide com hipocalcemia) e (2) síndrome velocardiofacial (doença cardíaca congênita envolvendo as vias de saída, dismorfismo facial e atraso no desenvolvimento).

Distúrbios Citogenéticos Envolvendo Cromossomos Sexuais

Um grande número de cariótipos anormais envolvendo os cromossomos sexuais, variando desde 45,X a 49,XXXXY, é compatível com a vida. De fato, indivíduos do sexo masculino fenotipicamente normais com dois ou até mesmo três cromossomos Y já foram identificados. Tais desvios cariotípicos extremos não são encontrados nos autossomos e estão relacionados, em grande parte, com dois fatores: (1) a lionização dos cromossomos X e (2) a pouca quantidade de informações genéticas presente no cromossomo Y. A consideração da lionização deve se iniciar com Mary Lyon que, em 1962, propôs que nas mulheres somente um cromossomo X seria geneticamente ativo. A inativação do X ocorre no início da vida fetal, cerca de 16 dias após a concepção. Ocorre inativação aleatória do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cromossomo X materno ou do paterno em cada célula do embrião em desenvolvimento. Uma vez inativado, este mesmo cromossomo X permanece inativo em toda a progênie destas células. Além disso, todos, exceto um cromossomo X. São inativados, então uma mulher 48,XXXX possui apenas um cromossomo X ativo. Este fenômeno explica por que mulheres normais não apresentam dose dupla (em comparação com os homens) dos atributos fenotípicos codificados pelo cromossomo X. A hipótese de Lyon também explica como mulheres normais são, na realidade, mosaicos, contendo duas populações de células: uma com o X materno ativo e outra com o X paterno ativo. As bases moleculares para a inativação do X envolvem um RNA longo não codificante, que é codificado pelo gene *XIST*. Este RNA não codificante é retido no núcleo, onde “recobre” o cromossomo X de quem foi transcrito, e silencia os genes deste cromossomo. O outro alelo do gene *XIST* é desligado no X ativo, permitindo que os genes codificados em um cromossomo X sejam expressos.

Embora seja essencialmente correta, a hipótese de Lyon foi ligeiramente modificada desde então. De maior importância, a ideia inicial de que haveria “desligamento” de todos os genes do X inativo foi revista, visto que cerca de 21% dos genes do Xp, e uma proporção menor (3%) do Xq, evadem a inativação do X. Esta observação tem implicações sobre os distúrbios monossômicos do X, ou síndrome de Turner, conforme discutido adiante.

Os cromossomos Y adicionais são prontamente tolerados, já que a única informação conhecidamente presente no cromossomo Y parece estar relacionada com a diferenciação masculina. Cabe observar que, independentemente do número de cromossomos X, a presença de um Y dita, invariavelmente, o fenótipo masculino. O gene para a diferenciação masculina (*SRY*, região determinante do sexo do cromossomo Y) está localizado no braço curto do Y.

A seguir, são discutidas duas condições – a síndrome de Klinefelter e a síndrome de Turner – as quais resultam de aberrações dos cromossomos sexuais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Síndrome de Klinefelter

A síndrome de Klinefelter define-se como um hipogonadismo masculino que se desenvolve na presença de, ao menos, dois cromossomos X, e um ou mais cromossomos Y. É a causa mais comum de hipogonadismo masculino. A maior parte dos pacientes afetados possui um cariótipo 47,XXY. Este cariótipo resulta da não disjunção dos cromossomos sexuais durante a meiose. O cromossomo X adicional pode ter origem tanto materna quanto paterna. A idade materna avançada e o histórico de irradiação em um dos progenitores podem contribuir com o erro meiótico, originando a condição. Aproximadamente 15% dos pacientes apresentam padrões mosaicos, incluindo 46,XY/47,XXY, 47,XXY/48,XXXY, e variações deste modelo. A presença de uma linhagem de 46,XY em mosaicos geralmente está associada a uma condição clínica mais branda.

A síndrome de Klinefelter está associada a uma larga variedade de manifestações clínicas. Em alguns indivíduos, pode estar expressa somente como hipogonadismo, entretanto, a maioria dos pacientes possui um aspecto corporal distinto, com um aumento do comprimento entre as plantas dos pés e o osso púbico, o que cria a aparência de um corpo alongado. O aspecto eunucoide também é característico. A redução na quantidade de pelos faciais, corporais e pubianos e a ginecomastia são frequentemente observadas. Os testículos apresentam tamanho significativamente reduzido, algumas vezes com apenas 2 cm na maior dimensão. Acompanhando a atrofia testicular, os níveis séricos de testosterona são mais baixos que o normal, com níveis urinários de gonadotrofina aumentados.

Apenas raramente os pacientes com a síndrome de Klinefelter são férteis, sendo provavelmente os casos de mosaicos, com grande proporção de células 46,XY. A esterilidade deve-se ao comprometimento da espermatogênese, algumas vezes atingindo a total azoospermia. O exame histológico revela hialinização dos túbulos, que aparecem como estruturas semelhantes a fantasma ao corte tecidual. Em contraste, há predomínio das células de Leydig, como resultado de hiperplasia ou de um aumento aparente devido à perda dos túbulos. Embora a síndrome de Klinefelter possa estar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

associada ao retardo mental, o grau de comprometimento intelectual é tipicamente brando, e, em alguns casos, não se detecta qualquer deficiência. A redução na inteligência correlaciona-se com o número extra de cromossomos X. A síndrome de Klinefelter está associada a uma maior frequência de diversos distúrbios, incluindo câncer de mama (visto 20 vezes mais comumente do que em homens normais), tumores de célula germinativa extragonadal e doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico.

Síndrome de Turner

A síndrome de Turner, caracterizada pelo hipogonadismo primário em mulheres fenotípicas, origina-se da monossomia parcial ou completa do braço curto do cromossomo X. Utilizando-se os métodos citogenéticos de rotina, observa-se a completa ausência do cromossomo X em 57% das pacientes, originando o cariótipo 45,X. Essas pacientes são as mais gravemente afetadas, e o diagnóstico geralmente pode ser realizado ao nascimento ou no início da infância. *As características clínicas típicas associadas à síndrome de Turner 45,X incluem* atraso no crescimento, levando a uma estatura anormalmente baixa (abaixo do terceiro percentil); aumento de volume na nuca em decorrência da distensão de vasos linfáticos (no bebê), que causa pescoço alado em crianças mais velhas; implantação capilar baixa; cúbito valgo (ângulo de carregamento aumentado do cotovelo); tórax em forma de escudo, com aumento da distância entre os mamilos; palato ogival; linfedema de mãos e pés; e uma variedade de malformações congênitas, como rins em forma de ferradura, válvula aórtica bicúspide e coarctação da aorta (Fig. 7.16). *As anormalidades cardiovasculares são a causa mais comum de morte na infância.* Na adolescência, as meninas acometidas não desenvolvem características sexuais secundárias normais; as genitálias permanecem infantis, há mínimo desenvolvimento mamário e surgem poucos pelos pubianos. *A maior parte das pacientes possui amenorreia primária, e o exame morfológico demonstra transformação dos ovários em fitas brancas de estroma fibroso, e ausência de folículos.* A condição mental destas pacientes geralmente é normal, mas podem ser observados defeitos sutis no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

processamento visuoespacial. Curiosamente, há hipotireoidismo causado por autoanticorpos, especialmente em mulheres com o isocromossomo Xp. Cerca de 50% dessas pacientes desenvolvem hipotireoidismo clínico. Em pacientes adultas, a combinação da baixa estatura com a amenorreia primária deve incitar a forte suspeita da presença da síndrome de Turner. O diagnóstico é fechado através da cariotipagem.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

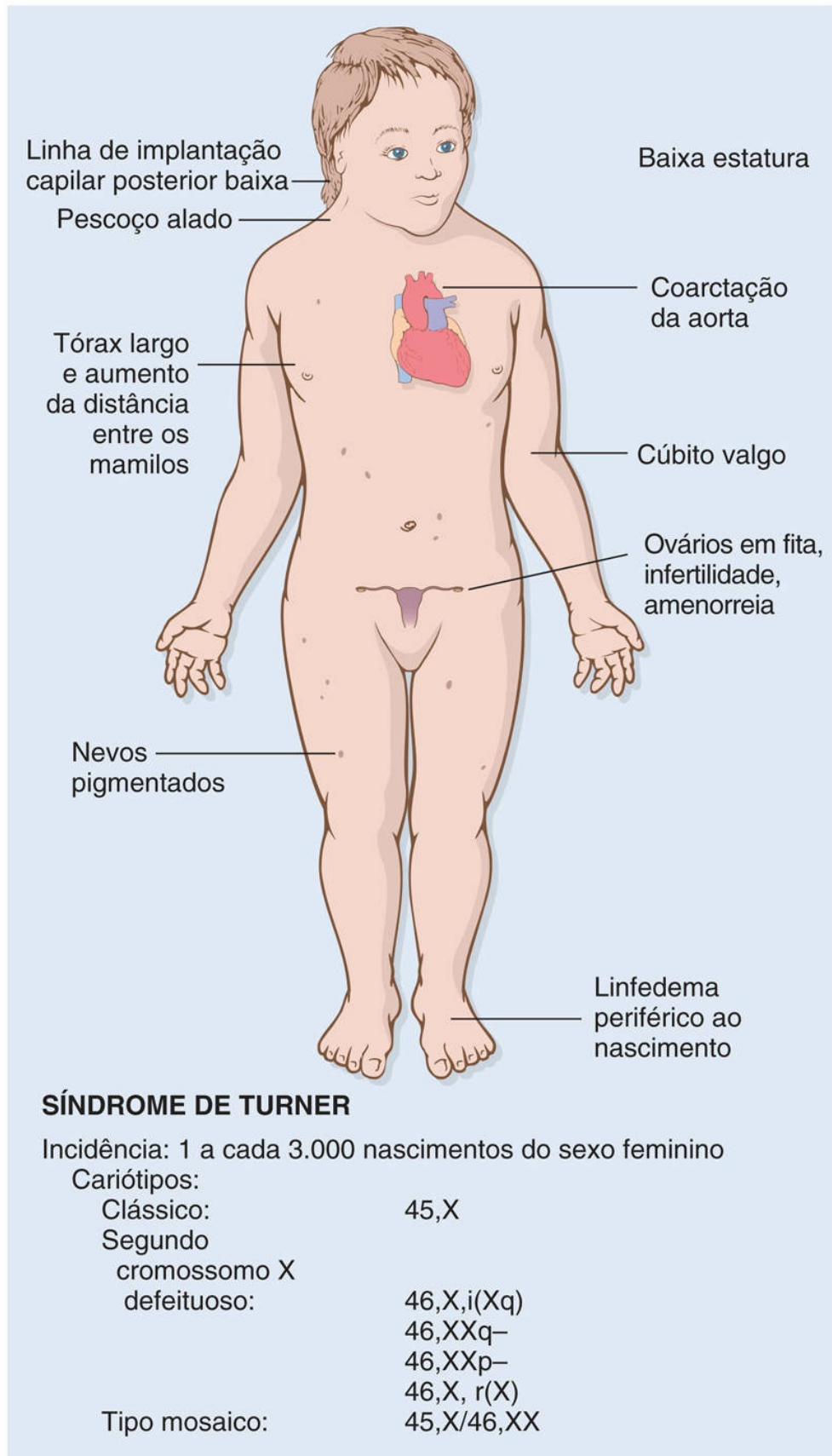



FIGURA 7.16 Manifestações clínicas e cariótipos da síndrome de Turner.

Aproximadamente 43% das pacientes com a síndrome de Turner são mosaicos (uma das linhagens de células sendo 45,X), ou então possuem anormalidades estruturais do cromossomo X. A mais comum é a deleção do braço curto, levando à formação de um isocromossomo do braço longo: 46,X,i(X) (q10). O efeito final das anormalidades estruturais é a produção da monossomia parcial do cromossomo X. Também pode haver combinações de deleções com mosaicismo. Cabe ressaltar a heterogeneidade cariotípica associada à síndrome de Turner, visto que é responsável por variações significativas no fenótipo. Em contraste com as pacientes com monossomia do X, aquelas que são mosaicos ou que possuem variantes de deleção podem apresentar aparência próxima do normal e ter como sinal somente a amenorreia primária.

A patogenia molecular da síndrome de Turner ainda não foi totalmente compreendida, porém os estudos têm começado a esclarecê-la. Conforme mencionado anteriormente, ambos os cromossomos X são ativos durante a oogênese e são essenciais para o desenvolvimento normal dos ovários. Durante o desenvolvimento fetal normal, os ovários contêm 7 milhões de ovócitos. Os ovócitos desaparecem gradualmente, até que estejam em torno de somente 400.000 na menarca, e menos de 10.000 restantes na menopausa. Na síndrome de Turner, os ovários fetais desenvolvem-se normalmente no início da embriogênese. Entretanto, a ausência do segundo cromossomo X leva a uma perda acelerada dos ovócitos, que se torna completa aos 2 anos de idade. De certa forma, portanto, "a menopausa ocorre antes da menarca", e os ovários são reduzidos a faixas fibrosas atróficas, com ausência de óvulos e folículos *(ovários em fita)*. Como as pacientes com síndrome de Turner também possuem outras anormalidades (não gonadais), presume-se que os genes necessários para o crescimento e o desenvolvimento normais de tecidos somáticos também residam no cromossomo X. Dentre os genes envolvidos com o fenótipo de Turner, têm-se o gene *homeobox* da baixa estatura *(SHOX)* em Xp22.23. Este é um dos genes que permanecem ativos em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ambos os cromossomos X, e que são únicos por apresentarem um homólogo ativo no braço curto do cromossomo Y. Assim, tanto homens quanto mulheres normais possuem duas cópias ativas deste gene. A perda de uma das cópias do *SHOX* gera a baixa estatura. De fato, observam-se deleções do gene *SHOX* em 2% a 5% das crianças que são normais exceto pela baixa estatura. Ao passo que a perda de uma cópia do *SHOX* pode explicar o crescimento deficiente na síndrome de Turner, não explica outras características clínicas, como malformações cardíacas e anormalidades endócrinas. É evidente que, localizados no cromossomo X, há outros genes também envolvidos.

Resumo

Distúrbios citogenéticos que envolvem os cromossomos sexuais

- Nas mulheres, um cromossomo X, seja materno ou paterno, é aleatoriamente inativado durante o desenvolvimento (hipótese de Lyon).
- Na síndrome de Klinefelter, há dois ou mais cromossomos X com um cromossomo Y, devido à não disjunção dos cromossomos sexuais. Os pacientes apresentam atrofia testicular, esterilidade, redução dos pelos corporais, ginecomastia e aspecto corporal eunucoide. É a causa mais comum de esterilidade masculina.
- Na síndrome de Turner, há monossomia completa ou parcial dos genes do braço curto do cromossomo X, causada mais comumente pela ausência de um cromossomo X (45,X), e menos comumente por mosaicismo ou deleções envolvendo o braço curto do cromossomo X. Os achados clínicos típicos são baixa estatura, pescoço alado, cúbito valgo, malformações vasculares, malformações cardiovasculares, amenorreia, ausência de caracteres sexuais secundários e ovários fibróticos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Distúrbios de genes únicos com padrões de herança atípicos

Há três grupos de doenças decorrentes de mutações que afetam genes únicos e que não seguem as regras mendelianas de herança:

- Doenças causadas por mutações de repetição de trinucleotídeos.
- Doenças causadas por mutações nos genes mitocondriais.
- Doenças associadas a alterações de regiões de *imprinting* genômico.

Mutações de Repetição de Trinucleotídeos

Síndrome do X Frágil

A síndrome do X frágil é o protótipo de doenças nas quais a mutação que as causa ocorre em uma longa sequência repetida de três nucleotídeos (tripletos). Outros exemplos de doenças associadas a mutações de repetição de trinucleotídeos são a doença de Huntington e a distrofia miotônica. Atualmente, sabe-se que este tipo de mutação é responsável por cerca de 40 doenças, e que todas as condições descobertas até o momento estão associadas a alterações neurodegenerativas. Em cada uma destas condições, a amplificação de grupos específicos de três nucleotídeos em um gene compromete sua função. Determinadas características específicas das mutações de repetição de trinucleotídeos, descritas adiante, são responsáveis pelo padrão atípico de herança das doenças associadas.

A síndrome do X frágil origina-se de uma mutação no gene *FMR1*, localizado no Xq27.3, e é a segunda causa genética mais comum de retardo mental, depois da síndrome de Down. Sua frequência é de 1 em 1.550 para homens e 1 em 8.000 para mulheres. A síndrome tem o nome derivado da aparência cariotípica do cromossomo X no método de diagnóstico original. A cultura de células do paciente em um meio

******ebook converter DEMO Watermarks*******

com deficiência de folato mostrou, consistentemente, uma descontinuidade de coloração, ou constrição, do braço longo do cromossomo X. Atualmente, tal método foi substituído pela análise de DNA para verificação do tamanho da repetição do tripleto, conforme discutido adiante. Homens clinicamente afetados possuem retardo mental variando de moderado a grave, embora a extensão do comprometimento seja altamente variável. Não é incomum que algumas crianças sejam inicialmente diagnosticadas com sintomas semelhantes ao autismo. O fenótipo físico típico inclui uma face alongada com mandíbula aumentada, orelhas grandes e evertidas e testículos aumentados *(macro-orquidismo)*. Embora sejam características da síndrome do X frágil, estas anormalidades nem sempre estão presentes ou podem ser bastante sutis. A única anormalidade física distinta que pode ser detectada em pelo menos 90% dos homens com a síndrome do X frágil após a puberdade é o macro-orquidismo.

Assim como em todas as doenças ligadas ao X, a síndrome do X frágil afeta predominantemente os homens. No entanto, a análise de diversos heredogramas mostra alguns padrões de transmissão que não estão tipicamente associados com outros distúrbios recessivos ligados ao X (Fig. 7.17). Estes incluem:

- *Homens portadores.* Aproximadamente 20% dos homens que, por meio da análise de heredogramas, sabidamente carregam uma mutação do X frágil, não manifestam os sintomas neurológicos ou as características físicas típicas do X frágil durante a infância. Conforme discutido a seguir, estes indivíduos portadores (também conhecidos como "homens transmissores") possuem anormalidade molecular detectável no *locus* do *FMR1*, sem, no entanto, a mutação plena observada nas crianças sintomáticas.
- *Mulheres afetadas.* De 30% a 50% das mulheres portadoras da mutação do X frágil em um cromossomo podem apresentar características de comprometimento cognitivo brando ou outros distúrbios comportamentais. Aproximadamente 20%

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desenvolvem características de comprometimento reprodutivo prematuro (ver a seguir). A presença de sintomas nas mulheres portadoras, embora brandos, é incomum para uma doença recessiva ligada ao X.

- *Antecipação.* Este termo refere-se ao fenômeno por meio do qual os achados clínicos do X frágil se agravam a cada geração, como se a mutação se tornasse cada vez mais deletéria, conforme vai sendo transmitida de um homem para seus netos e bisnetos do sexo masculino.

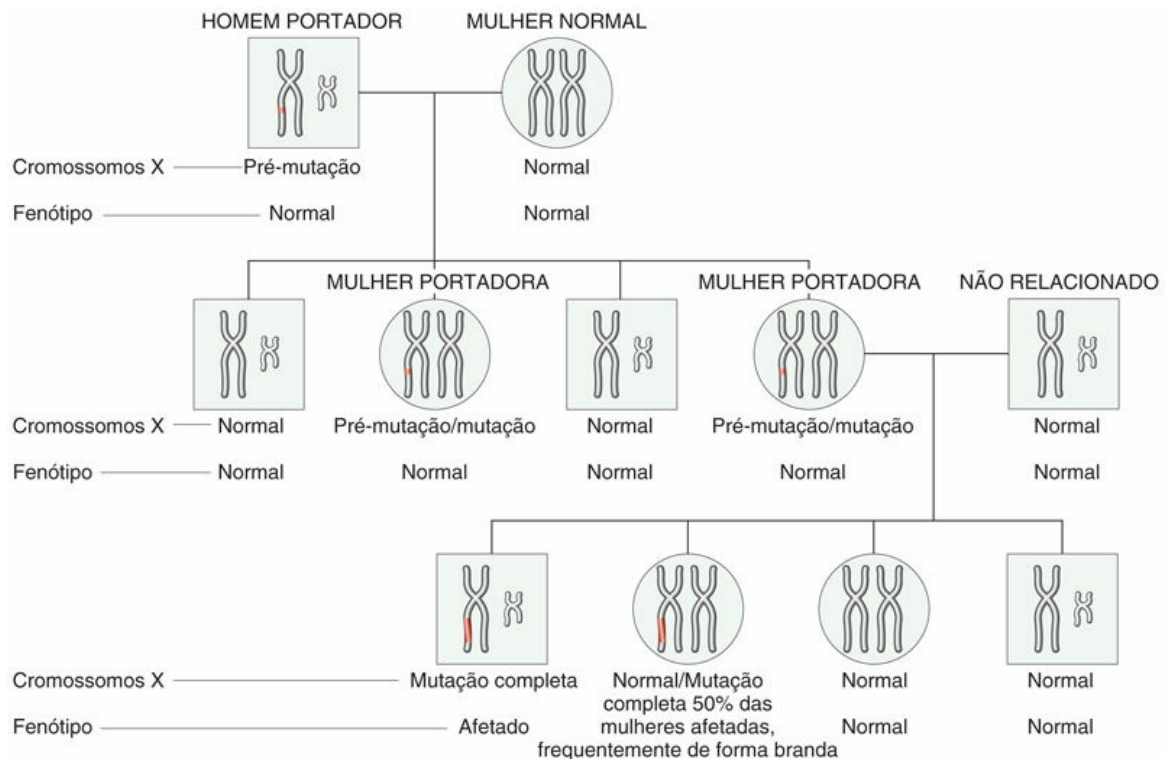



FIGURA 7.17 Heredograma do X frágil. São mostrados os cromossomos X e Y. Observe que, na primeira geração, todos os filhos masculinos são normais e todas as mulheres são portadoras (apresentam uma pré-mutação). Durante a oogênese da portadora feminina, a pré-mutação se expande para uma mutação completa; portanto, na geração seguinte, todos os homens que herdarem o X com a mutação completa são afetados. Porém, somente 50% das mulheres que herdam a mutação completa são afetadas e, quando são, frequentemente de forma branda. (Com base em um desenho original cortesia da Dra. Nancy Schneider, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Essas características incomuns têm sido relacionadas com a natureza dinâmica da mutação. Na população normal, o número de repetições da sequência CGG no gene *FMR1* é pequeno, com média de cerca de 29; já nos indivíduos afetados, há de 200 a 4.000 repetições. Acredita-se que estas "mutações completas" surjam através de um estágio intermediário de pré-mutações, caracterizadas por 52 a 200 repetições CGG. Homens e mulheres portadores podem apresentar pré-mutações. Durante a oogênese (mas não a espermatogênese), as pré-mutações podem ser convertidas em mutações completas pela amplificação subsequente das repetições CGG, que podem ser transmitidas tanto aos filhos quanto às filhas da portadora feminina. Estas observações fornecem uma explicação para o fato de alguns homens portadores não serem afetados (possuem pré-mutações), e de algumas mulheres o serem (elas herdam as mutações completas).

Patogenia

As bases moleculares para a síndrome do X frágil estão começando a ser compreendidas e estão relacionadas com o silenciamento do produto do gene *FMR1* – a proteína do retardo mental familiar (FMRP). O gene *FMR1* normal contém repetições CGG na sua região 5′ não traduzida. Quando a quantidade de repetições de trinucleotídeos ultrapassa a quantidade normal em, aproximadamente, 230, o DNA da região 5′ inteira do gene torna-se anormalmente metilado. A metilação também se estende acima da região promotora do gene, levando à supressão transcricional do *FMR1*. Acredita-se que a ausência consequente da FMRP seja responsável pelas alterações fenotípicas. A FMRP está amplamente expressa nos tecidos normais, porém níveis mais altos são encontrados no cérebro e nos testículos. Trata-se de uma proteína de ligação ao RNA e que é transportada do citoplasma para o núcleo, onde se liga a mRNAs específicos e os transporta aos axônios e aos dendritos (Fig. 7.18). É nas sinapses que os complexos FMRP-mRNA exercem diversas funções críticas na regulação da tradução de mRNAs específicos envolvidos no controle de funções sinápticas. A ausência desta função de transporte finamente controlada parece ser a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

base da síndrome do X frágil.

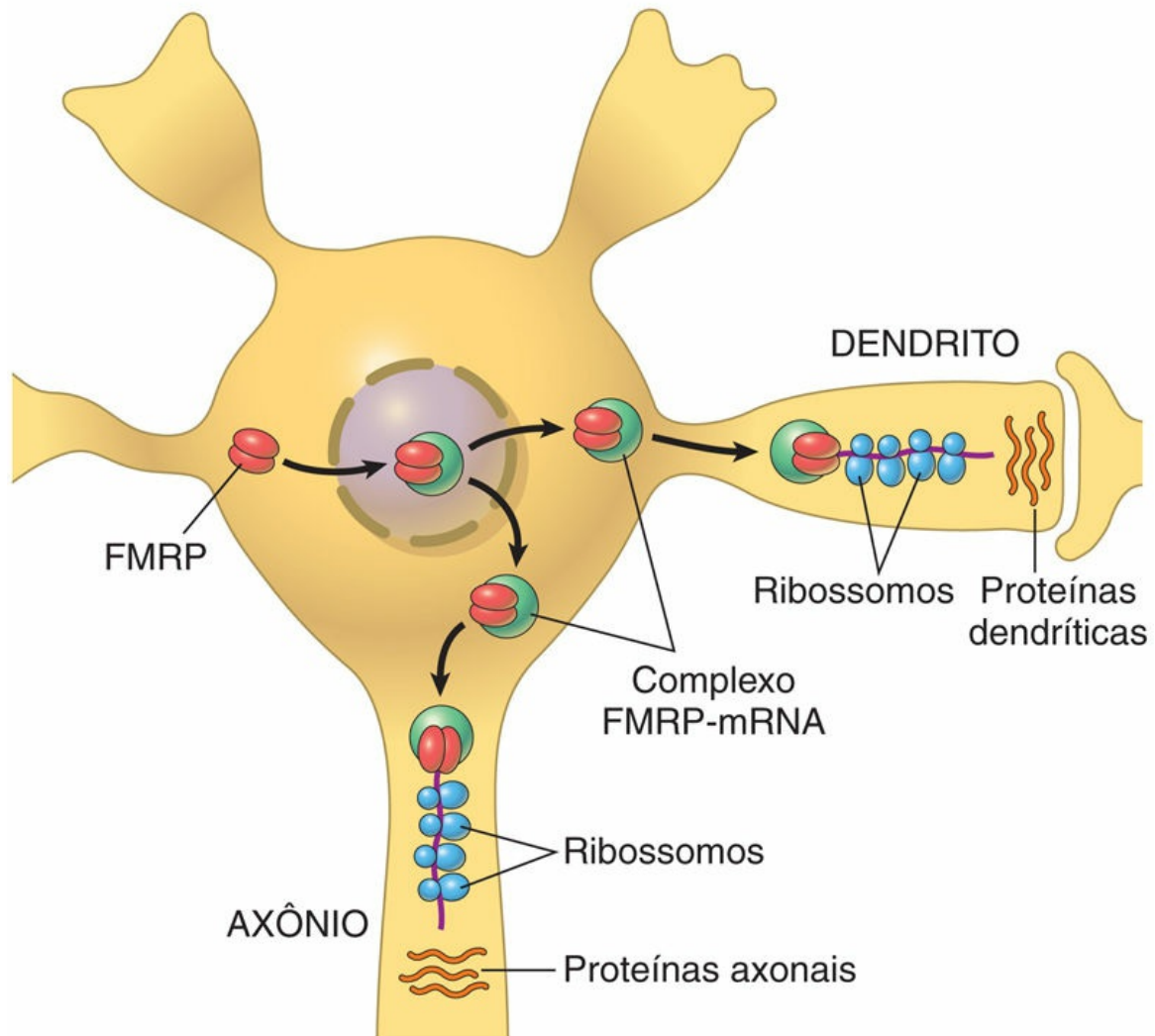



FIGURA 7.18 Modelo para a ação da proteína do retardo mental familiar (FMRP) nos neurônios. A FMRP exerce papel fundamental na regulação da tradução de proteínas axônicas de RNAs ligados. Essas proteínas produzidas localmente, por sua vez, exercem diversas funções no microambiente da sinapse. (Adaptado de Hin P, Warren ST: New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehavior, Trends Biochem Sci 28:152, 2003.)

Tremor/Ataxia do X Frágil

Embora anteriormente se pensasse que pré-mutações CGG no gene

******ebook converter DEMO Watermarks*******

***FMR1* fossem inócuas, elas podem, na realidade, causar uma doença fenotipicamente diferente da síndrome do X frágil, por meio de um mecanismo distinto, que envolve um "ganho de função" tóxico.** Esta doença foi descoberta quando se observou que aproximadamente 20% das mulheres portadoras desta pré-mutação (mulheres portadoras) possuíam comprometimento cognitivo brando e insuficiência ovariana prematura (antes dos 40 anos), e que mais de 50% dos homens portadores da pré-mutação (homens transmissores) exibem uma síndrome neurodegenerativa progressiva com início na sexta década de vida. Esta síndrome, conhecida como *tremor/ataxia do X frágil*, caracteriza-se por tremores de intenção e ataxia cerebelar, podendo progredir para o parkinsonismo.

Como as pré-mutações podem causar doenças? Nestes pacientes, o gene *FMR1*, ao invés de ser metilado e silenciado, continua a ser transcrito. Os mRNAs de *FMR1* contendo CGG formados desta maneira são "tóxicos". Eles se acumulam no núcleo e formam inclusões intranucleares. Neste processo, o mRNA agregado recruta proteínas de ligação a RNA. Possivelmente o sequestro destas proteínas em localizações anormais leva a eventos tóxicos para a célula.

Conforme observado anteriormente, muitas outras doenças neurodegenerativas relacionadas com expansões de repetição de trinucleotídeos já foram reconhecidas. Alguns princípios gerais incluem:

- Em todos os casos, as funções gênicas são alteradas por uma expansão das repetições, mas o limite preciso em que as pré-mutações são convertidas em mutações completas varia em cada distúrbio.
- Enquanto a expansão da síndrome do X frágil ocorre durante a oogênese, em outros distúrbios, como a doença de Huntington, as pré-mutações são convertidas em mutações completas durante a espermatogênese.
- A expansão pode envolver qualquer parte do gene, e a gama de possibilidades pode ser dividida em duas amplas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

categorias: aquelas que afetam regiões não traduzidas (como na síndrome do X frágil) e aquelas que afetam regiões codificantes (como na doença de Huntington) (Fig. 7.19). Quando as mutações afetam regiões não codificantes, ocorre "perda da função", pois a síntese proteica (p. ex., FMRP) é inibida. Em contraste, as mutações que envolvem as porções traduzidas do gene originam proteínas mal-dobradas (no caso da doença de Huntington). Muitas dessas mutações de "ganho de função tóxico" envolvem repetições CAG que codificam trechos de poliglutamina, e as doenças decorrentes são, por vezes, referidas como doenças poliglutamínicas, afetando primariamente o sistema nervoso. O acúmulo de proteínas mal-dobradas em agregados no citoplasma é uma característica comum destas doenças.

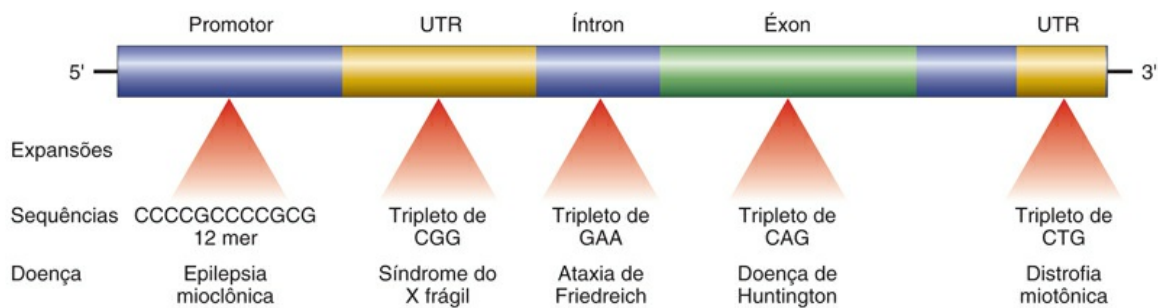



FIGURA 7.19 Sítios de expansão e a sequência afetada em doenças selecionadas causadas por mutações por repetição de nucleotídeos. *UTR:* Região não traduzida. *Embora não seja precisamente uma doença de repetição de trinucleotídeos, a epilepsia mioclônica progressiva é causada por uma expansão de DNA hereditária, assim como ocorre em outras doenças deste grupo. O segmento expandido está na região promotora do gene.

Resumo

Síndrome do X frágil e tremor/ataxia do X frágil

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A amplificação patológica de repetições de trinucleotídeos causa mutações de perda de função (síndrome do X frágil) ou mutações de ganho de função (doença de Huntington). A maioria destas mutações produz distúrbios neurodegenerativos.
- A síndrome do X frágil origina-se a partir da perda da função do gene *FMR1* e é caracterizada por retardo mental, macro-orquidismo e características faciais anormais.
- Na população normal, há cerca de 29 repetições de CGG no gene *FMR1*. Os genomas dos portadores masculinos e femininos contêm pré-mutações com 52 a 200 repetições de CGG, que podem se expandir até 4.000 repetições (mutações completas) durante a oogênese. Quando as mutações completas são transmitidas para a progênie, ocorre a síndrome do X frágil.
- O tremor/ataxia do X frágil decorrente da expressão de um gene *FMR1* contendo uma pré-mutação desenvolve-se em alguns indivíduos masculinos e femininos. O acúmulo do mRNA no núcleo se liga e sequestra determinadas proteínas essenciais para as funções neuronais normais.

Doenças Causadas por Mutações em Genes Mitocondriais

As mitocôndrias contêm diversos genes que codificam proteínas envolvidas na fosforilação oxidativa. A herança do DNA mitocondrial difere daquela proveniente do DNA nuclear, pois a primeira está associada com a herança materna. O motivo para esta peculiaridade é que os óvulos contêm o complemento normal das mitocôndrias em seu abundante citoplasma, ao passo que os espermatozoides contêm poucas mitocôndrias ou nenhuma. O DNA mitocondrial do zigoto é, portanto, totalmente derivado do óvulo. Assim, somente as mães podem transmitir genes mitocondriais à progênie, tanto feminina quanto masculina.

As doenças causadas por mutações em genes mitocondriais são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

raras. Como o DNA mitocondrial codifica enzimas envolvidas com a fosforilação oxidativa, as doenças causadas por esses genes afetam os órgãos mais dependentes da fosforilação oxidativa (SNC, músculo esquelético, músculo cardíaco, fígado e rim). A *neuropatia óptica hereditária de Leber* é o distúrbio prototípico deste grupo. Esta doença degenerativa manifesta-se como uma perda progressiva bilateral da visão central que culmina com a cegueira.

Doenças Causadas por Alterações de Regiões de *Imprinting* Genômico: Síndromes de Prader-Willi e de Angelman

Todos os seres humanos herdam duas cópias de cada gene (exceto, evidentemente, os genes dos cromossomos sexuais em homens), presentes nos cromossomos homólogos maternos e paternos. Durante muito tempo se assumiu que não havia diferença entre os genes homólogos normais provenientes da mãe e do pai. De fato, isso é verdadeiro para a maioria dos genes. Entretanto, hoje se sabe que existem diferenças funcionais entre as cópias de alguns genes maternos e paternos. **As diferenças provêm de um processo epigenético denominado *imprinting genômico*, por meio do qual determinados genes homólogos são "inativados" diferencialmente durante as gametogêneses materna e paterna.** Portanto, o *imprinting* materno se refere ao silenciamento transcricional do alelo materno, ao passo que o *imprinting* paterno significa que o alelo paterno está inativado. A nível molecular, o *imprinting* está associado à metilação do gene promotor, bem como a eventos relacionados, como a modificação de proteínas histonas de ligação ao DNA; o somatório de todos esses efeitos é o silenciamento do gene. O *imprinting* ocorre no óvulo ou no espermatozoide e é, então, transmitido de forma estável a todas as células somáticas derivadas do zigoto.

O *imprinting* genético é bem demonstrado em dois distúrbios genéticos incomuns – síndrome de Prader-Willi e síndrome de Angelman.

A síndrome de Prader-Willi caracteriza-se por retardo mental, baixa estatura, hipotonia, obesidade, mãos e pés pequenos, e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hipogonadismo. Em 60% a 75% dos casos, uma deleção intersticial da banda q12 no braço longo do cromossomo 15 – del(15)(q11;q13) – pode ser detectada. Em muitos pacientes sem uma anormalidade citogenética detectável, a análise por FISH demonstra deleções menores em uma mesma região. É notável que, em todos os casos, a deleção afeta o cromossomo 15 paterno. Ao contrário do que ocorre na síndrome de Prader-Willi, os pacientes com a síndrome de Angelman, fenotipicamente distinta, nascem com uma deleção da mesma região cromossômica derivada de suas mães. **Os pacientes com a síndrome de Angelman também possuem retardo mental, porém, além disso, ainda apresentam uma marcha atáxica, convulsões e riso inapropriado.** Devido ao riso e à ataxia, esta síndrome é chamada síndrome do "boneco feliz". Uma comparação entre essas duas síndromes demonstra claramente os efeitos "progenitor de origem" sobre a função gênica. Caso todos os genes paternos e maternos contidos no cromossomo 15 fossem expressos de maneira idêntica, os achados clínicos resultantes destas deleções também seriam idênticos, independentemente da origem do cromossomo 15, se do pai ou da mãe.

As bases moleculares dessas duas síndromes podem ser compreendidas no contexto do *imprinting* (Fig. 7.20). Um grupo de genes no cromossomo 15q12 materno sofre *imprinting* (e é, portanto, silenciado), então o cromossomo paterno fornece os únicos alelos funcionais. Quando estes são perdidos em decorrência da deleção (no cromossomo paterno), o paciente desenvolve a síndrome de Prader-Willi. Dentre os genes que são deletados nesta síndrome, acredita-se que o responsável mais provável seja um conjunto de genes que codifica múltiplos RNAs nucleolares pequenos (snoRNAs), que estão envolvidos com o processamento do RNA mensageiro. Por outro lado, um gene distinto – o *UBE3A* – que também está localizado na mesma região do cromossomo 15, sofre *imprinting* no cromossomo paterno. O *UBE3A* codifica a ubiquitina ligase, que é uma família de enzimas que marca outras proteínas celulares para a degradação proteossômica (Cap. 1) por meio da adição de ubiquitina. Somente o alelo deste gene advindo da mãe é normalmente ativo. A deleção deste gene materno

******ebook converter DEMO Watermarks*******

no cromossomo 15 gera a síndrome de Angelman. As manifestações neurológicas de Angelman devem-se, principalmente, à falta de expressão de UBE3A em regiões específicas do cérebro.

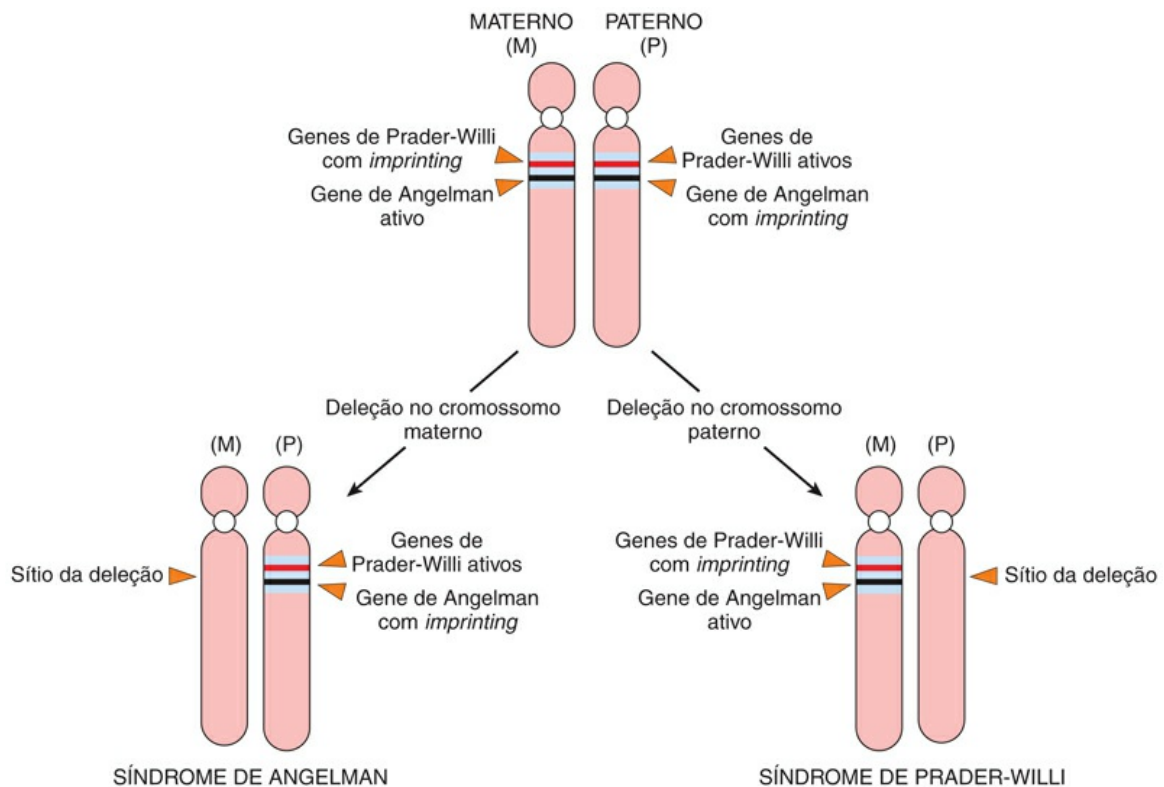



FIGURA 7.20 A genética das síndromes de Angelman e de Prader-Willi.

Estudos moleculares realizados em pacientes citogeneticamente normais com a síndrome de Prader-Willi mostraram que, em alguns casos, ambas as cópias estruturalmente normais do cromossomo 15 são provenientes da mãe. A herança dos dois cromossomos de um par de somente um dos pais denomina-se *dissomia uniparental*. O efeito subsequente é o mesmo (ou seja, o paciente não apresenta um grupo de genes funcionais a partir do cromossomo 15 paternal que não sofreu *imprinting*). Assim, como esperado, a síndrome de Angelman também pode se originar a partir da dissomia uniparental do cromossomo 15 paterno.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Imprinting genômico

- O *imprinting* genômico envolve o silenciamento transcricional de cópias paterna ou materna de determinados genes durante a gametogênese. Para estes genes, existe somente uma cópia funcional no indivíduo. A perda do alelo funcional (que não sofreu *imprinting*) por deleções leva ao aparecimento das doenças.
- A síndrome de Prader-Willi resulta da deleção da região cromossômica 15q12 paterna e é caracterizada por retardo mental, baixa estatura, hipotonia, obesidade e hipogonadismo.
- A síndrome de Angelman resulta da deleção da região cromossômica 15q12 e é caracterizada por retardo mental, ataxia, convulsões e riso inapropriado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças Pediátricas

Conforme mencionado anteriormente e ilustrado por diversos exemplos, muitas doenças da infância possuem origem genética. Outras, embora não sejam genéticas, podem ser exclusivas de crianças ou podem se apresentar de maneira peculiar nesta população de pacientes, merecendo, assim, a designação de doenças pediátricas. Durante cada estágio do desenvolvimento, bebês e crianças estão suscetíveis a um grupo de doenças distintas (Tabela 7.5). É evidente que as doenças da lactância (especificamente no primeiro ano de vida) são as que trazem os maiores riscos de morte. Durante esta fase, o período neonatal (primeiras 4 semanas de vida) é o mais crítico, sem dúvidas.

Tabela 7.5

Causas de Morte por Idade

Causas*	Taxa†
Abaixo de 1 ano	**582,1**
Malformações congênitas, deformações e anomalias cromossômicas Distúrbios relacionados com gestação encurtada e baixo peso ao nascimento Síndrome da morte súbita infantil (SMSI) Recém-nascido afetado por complicações maternas durante a gravidez Acidentes (lesões não intencionais) Recém-nascidos afetados por complicações da placenta, do cordão e de membranas Septicemia bacteriana do recém-nascido Angústia respiratória do recém-nascido Doenças do sistema circulatório Hemorragia neonatal	
1 a 4 anos	**24**
Acidentes (lesões não intencionais) Malformações congênitas, deformações e anomalias cromossômicas Agressão (homicídio)	
1 a 4 anos (continuação)	**28,3**
Neoplasias malignas Doenças cardíacas‡	
5 a 9 anos	**12,5**
Acidentes (lesões não intencionais) Neoplasias malignas Malformações congênitas, deformações e anomalias cromossômicas Agressão (homicídio) Influenza e pneumonia	
10 a 14 anos	**15,7**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Acidentes (lesões não intencionais)	
Neoplasias malignas	
Agressão autoprovocada (suicídio)	
Agressão (homicídio)	
Malformações congênitas, deformações e anomalias cromossômicas	

Fonte dos dados: Centros para Controle e Prevenção de Doenças/NCHS, Estados Unidos, Sistema de Estatísticas Vitais Nacionais: mortalidade, 2014. www.cdc.gov/nchs/data/dvs/lcw1_2014.pdf.

[*] As causas estão listadas em ordem decrescente de frequência. Todas as causas e taxas baseiam-se em dados de 2008 (finais) e 2009 (preliminares).

[†] As taxas estão expressas a cada 100.000 indivíduos da população para todas as causas em cada faixa etária.

[‡] Exceto a doença cardíaca congênita.

Quando o lactente sobrevive ao primeiro ano de vida, a perspectiva melhora consideravelmente. No entanto, cabe ressaltar que entre 1 e 14 anos de idade, a principal causa de morte são as lesões causadas por acidentes. Nem todas as condições listadas na Tabela 7.5 estão descritas neste capítulo; somente algumas poucas doenças, que são as mais comuns, foram selecionadas para consideração aqui. Apesar de os princípios gerais das doenças neoplásicas e tumores específicos serem discutidos em outros locais, alguns tumores de crianças são descritos aqui, com o objetivo de ressaltar as diferenças entre as neoplasias pediátricas e as adultas.

Anomalias congênitas

As anomalias congênitas são defeitos estruturais presentes ao nascimento, embora algumas delas, como defeitos cardíacos e anomalias renais, demorem anos até que se tornem clinicamente detectáveis. O termo congênito não pressupõe e nem exclui uma base genética. Estima-se que cerca de 120.000 bebês nasçam com algum defeito de nascença a cada ano nos Estados Unidos, em uma incidência de 1:33. Conforme indicado na Tabela 7.5, as anomalias congênitas são uma importante causa de mortalidade infantil. Além disso, continuam sendo fonte significativa de doenças, deficiências e morte ao longo dos primeiros anos de vida.

Antes de considerarmos a etiologia e a patogenia das anomalias congênitas, é fundamental que sejam definidos alguns dos termos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

utilizados para a descrição de erros na morfogênese.

- *As malformações são erros primários na morfogênese.* Em outras palavras, existe um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal. As malformações geralmente são multifatoriais, ao invés de resultados de defeitos em um único gene ou de cromossomos. Podem se manifestar por meio de diversos padrões. Em alguns casos, como em doenças cardíacas congênitas, somente um sistema do corpo está envolvido, ao passo que, em outros, malformações múltiplas e que envolvem diversos órgãos podem coexistir (Fig. 7.21).
- *As disrupções são causadas pela destruição secundária de um órgão ou uma região do corpo que tenha sido previamente normal durante o desenvolvimento*; portanto, ao contrário das malformações, as disrupções surgem a partir de distúrbios extrínsecos na morfogênese. Como exemplo clássico, têm-se as bandas amnióticas, com origem da ruptura do âmnio, com consequente formação de "bandas" que circundam, comprimem ou se fixam a partes do feto em desenvolvimento (Fig. 7.22). As disrupções podem ser causadas por uma variedade de agentes ambientais (ver adiante). As disrupções não são herdáveis, evidentemente, e, portanto, não estão associadas ao risco de recorrência em gestações subsequentes.
- *As deformações, assim como as disrupções, também representam um distúrbio no desenvolvimento extrínseco, e não um erro intrínseco, na morfogênese.* As deformações são comuns, afetando aproximadamente 2% de neonatos em variados graus. São causadas pela compressão localizada ou generalizada do feto em crescimento por forças biomecânicas anormais, levando a diversas alterações estruturais. A causa mais comum de deformação é a constrição do útero. Entre as semanas 35 e 38 da gestação, o rápido aumento no tamanho do feto pode ultrapassar o crescimento uterino, com frequente diminuição da quantidade relativa de líquido amniótico (que normalmente age como amortecedor). Assim, até mesmo um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

feto normal está sujeito a algum grau de constrição uterina. Entretanto, existem diversas variáveis que podem aumentar a probabilidade de haver constrição excessiva do feto, incluindo-se aquelas relacionadas com condições maternas, tais como primeira gestação, útero pequeno, útero malformado (útero septado) e leiomiomas. Dentre as causas relacionadas com o feto, têm-se a presença de múltiplos fetos, oligoidrâmnios e apresentação fetal anormal.

- *As sequências referem-se a anomalias congênitas múltiplas decorrentes dos efeitos secundários de uma aberração única e localizada durante a organogênese.* O evento desencadeador pode ser uma malformação, uma deformação ou uma disrupção. Um exemplo excelente é a sequência de oligoidrâmnios (ou de Potter) (Fig. 7.23A). O oligoidrâmnio (redução de líquido amniótico) pode ser causado por uma variedade de anormalidades maternas, placentárias ou fetais, como o vazamento crônico de líquido amniótico devido à ruptura do âmnio; insuficiência uteroplacentária decorrente de hipertensão materna ou toxemia grave; e agenesia renal do feto (visto que a urina fetal é o principal constituinte do líquido amniótico). A compressão fetal associada ao oligoidrâmnio, por sua vez, resulta no clássico fenótipo no neonato, que apresenta achatamento facial e anormalidades de posição de mãos e pés (Fig. 7.23B). Os quadris podem estar luxados. O crescimento da parede torácica e dos pulmões também é comprometido de tal forma que, por vezes, a sobrevivência é impossibilitada. Caso a conexão embriológica entre esses defeitos e o evento desencadeador não seja identificada, a sequência pode ser confundida com uma síndrome de malformação.
- *A síndrome de malformação refere-se à presença de diversos defeitos que não podem ser justificados pela identificação de um único erro localizado na morfogênese.* As síndromes surgem mais comumente a partir de uma única condição de origem (p. ex., infecção viral ou uma anormalidade cromossômica específica)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que afeta diversos tecidos simultaneamente.

- *Além dessas definições globais, alguns termos genéricos aplicam-se a malformações específicas de órgãos específicos.* A *agenesia* refere-se à ausência completa de um órgão ou de seu sistema, ao passo que a aplasia e a hipoplasia indicam o desenvolvimento incompleto e o subdesenvolvimento, respectivamente. A *atresia* é a ausência de alguma abertura, geralmente de um órgão visceral oco ou de um ducto, como os intestinos e os ductos biliares.

FIGURA 7.21 Exemplos de malformações. A gravidade das malformações pode variar de incidentais a letais. (A) A polidactilia (um ou mais dedos adicionais) e a sindactilia (fusão de dedos) têm poucas consequências funcionais quando ocorrem isoladamente. (B) Da mesma forma, a fissura labial, com ou sem fissura palatina, é compatível com a vida quando ocorre como anomalia isolada; neste caso, porém, a criança apresentava uma síndrome de malformação subjacente (trissomia do 13) e faleceu devido a defeitos cardíacos graves. (C) Natimorto por malformação letal, em que as estruturas do terço médio são fusionadas ou malformadas; em quase todos os casos, este grau de dismorfogênese externa está associado a anomalias internas graves, tais como desenvolvimento incompleto do cérebro e defeitos cardíacos. (A e C. Cortesia do Dr. Reade Quinton, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. B. Cortesia da Dra. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

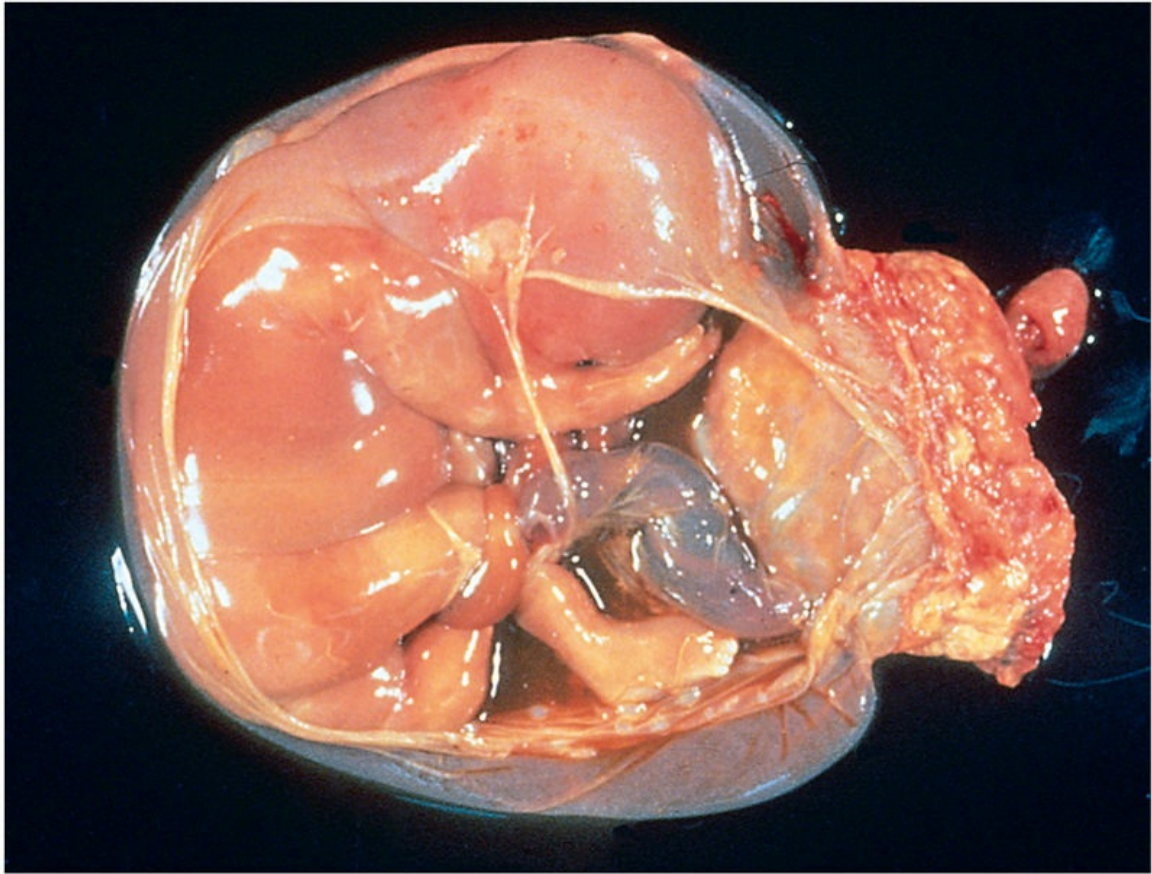



FIGURA 7.22 Disrupção em decorrência de bandas amnióticas. No espécime mostrado, a placenta está à direita e a banda de âmnio estende-se desde a porção superior do saco amniótico, até a perna do feto, envolvendo-a. (Cortesia da Dra. Theonia Boyd, Children’s Hospital of Boston, Boston, Massachusetts.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

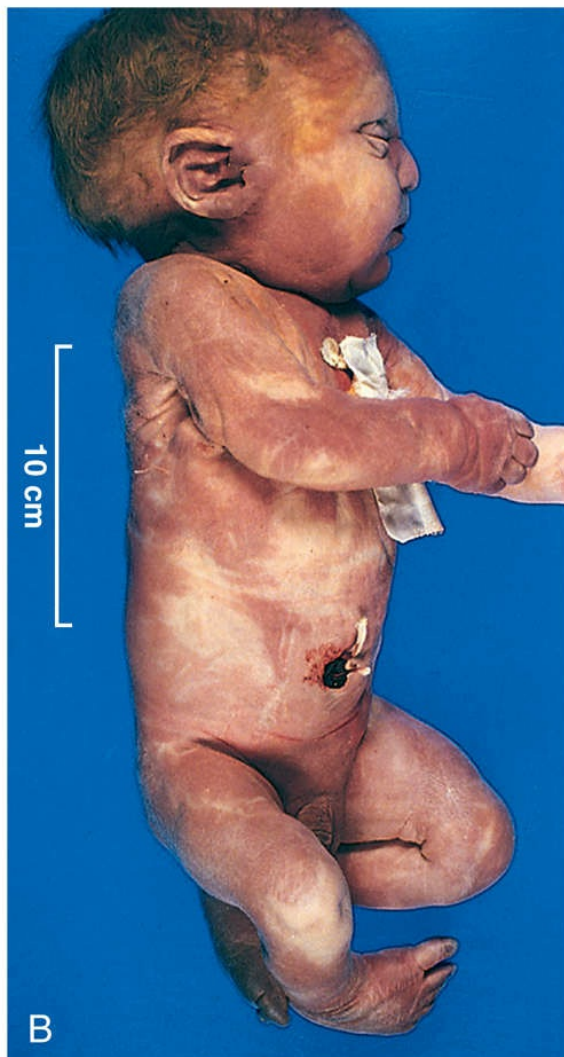
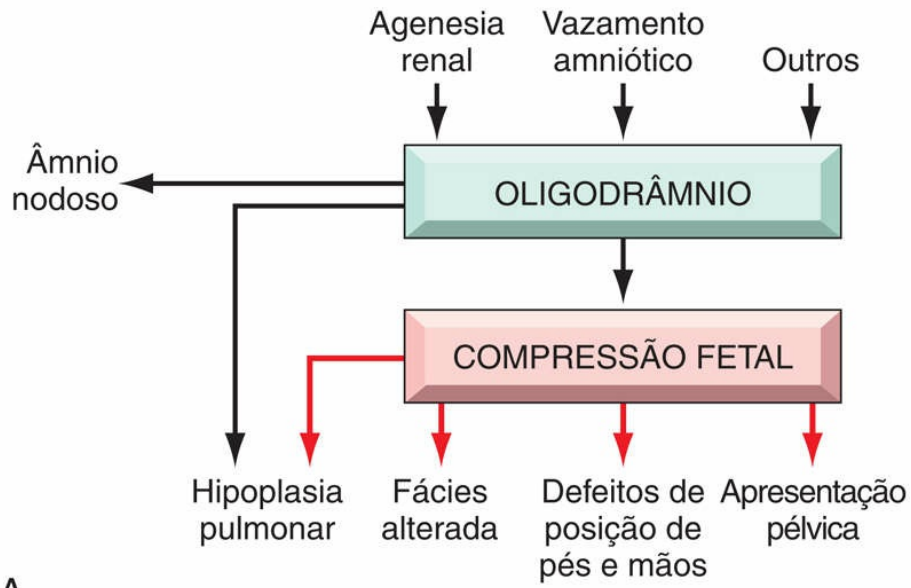



FIGURA 7.23 (A) A patogenia da sequência de oligodrâmnio (Potter). (B) Lactente com sequência de oligodrâmnios (Potter). Observe os aspectos faciais achatados e pés deformados (pés equinovaros).

Etiologia

As causas conhecidas dos erros nas malformações humanas podem ser agrupadas em três principais categorias: genética, ambiental e multifatorial (Tabela 7.6). Ainda não foram identificadas as causas para quase metade dos casos relatados.

Tabela 7.6

Causas de Malformações Congênitas em Seres Humanos

Causa	Frequência das Malformações* (%)
Genética	
Anormalidades cromossômicas	10-15
Herança mendeliana	2-10
Ambiental	
Infecções maternas/placentárias Rubéola Toxoplasmose Sífilis Infecção por citomegalovírus Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana Infecção pelo Zika vírus	2-3
Doença materna Diabetes Fenilcetonúria Endocrinopatias	6-8
Medicamentos e substâncias químicas Álcool Antagonistas do ácido fólico Andrógenos Fenitoína Talidomida Varfarina Ácido 13-cis-retinoico Outros	~1
Irradiação	~1
Multifatorial	**20-25**
Desconhecida	**40-60**

Dados de Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, editores: *Human malformations and related anomalies*, Nova York, 1993, Oxford University Press, p. 115.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

[*] Nascidos vivos

As *causas genéticas* das malformações incluem todos os mecanismos relacionados com as doenças genéticas discutidos anteriormente. Virtualmente, todas as síndromes cromossômicas estão associadas a malformações congênitas. Como exemplos, têm-se a síndrome de Down e outras trissomias, a síndrome de Turner e a síndrome de Klinefelter. A maior parte dos distúrbios cromossômicos surge durante a gametogênese e, portanto, não é familial. As mutações de genes únicos, caracterizadas pela herança mendeliana, podem ser as bases de importantes malformações. Por exemplo, a holoprosencefalia é o defeito de desenvolvimento mais comum do prosencéfalo e do terço médio da face nos humanos (Cap. 23). A via de sinalização *Hedgehog* exerce papel crítico na morfogênese dessas estruturas, e mutações de perda de função de componentes individuais desta via são relatadas em famílias com histórico de holoprosencefalia recorrente.

Influências ambientais, como infecções virais, drogas e radiação aos quais a mãe tenha sido exposta durante a gravidez também podem gerar malformações fetais (o termo "malformação", neste caso, é empregado fora do contexto, pois, tecnicamente, essas anomalias representam disrupções). Dentre as infecções virais listadas na Tabela 7.6, a rubéola foi um dos principais transtornos do século XIX e do início do século XX. Felizmente, graças à vacinação, a *rubéola congênita* e a consequente embriopatia por rubéola foram virtualmente eliminadas nos países desenvolvidos. Conforme mencionado adiante, a infecção materna com o vírus da zika pode gerar graves malformações do SNC. Suspeitava-se que vários *medicamentos e substâncias químicas* seriam teratogênicos, no entanto, é possível que menos que 1% das malformações congênitas sejam de fato causadas por estes agentes. Dentre eles, estão talidomida, álcool, anticonvulsivantes, varfarina (anticoagulante oral) e ácido 13-cis-retinoico, que é utilizado para tratar acne grave. A *talidomida*, por exemplo, que antigamente era utilizada como tranquilizante na Europa e, atualmente, é usada para tratar determinados cânceres, causa uma incidência extremamente alta (50%-80%) de malformações

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dos membros. O *álcool*, talvez o agente mais largamente utilizado hoje em dia, é um teratógeno ambiental importante. Bebês de mães que consomem álcool em excesso apresentam retardo no crescimento pré e pós- natal, anomalias faciais (microencefalia, fissuras palpebrais curtas, hipoplasia maxilar) e distúrbios psicomotores. Estes achados, em conjunto, são referidos como a *síndrome alcóolica fetal*. Apesar de não haver comprovação convincente de que a *nicotina derivada do tabagismo* seja um teratógeno, existem altas incidências de abortos espontâneos, parto prematuro e anormalidades placentárias em gestantes tabagistas, e bebês de mães que fumam frequentemente apresentam baixo peso ao nascimento e podem estar sujeitos à síndrome da morte súbita infantil (SMSI). À luz destes achados, convém evitar a exposição à nicotina como um todo durante a gravidez. Dentre as condições maternas listadas na Tabela 7.6, o *diabetes melito* é uma entidade comum e, apesar dos avanços no monitoramento obstétrico e no controle da glicose pré-natal, a incidência de importantes malformações em bebês de mães diabéticas encontra-se entre 6 e 10% na maioria das séries relatadas. A hiperinsulinemia fetal induzida pela hiperglicemia materna leva à macrossomia fetal (organomegalia e aumento da gordura e da massa muscular corporais); e na embriopatia diabética, observam-se, principalmente, anomalias cardíacas, defeitos de tubo neural e outras malformações do SNC.

A causa genética mais comum de malformações congênitas é a *herança multifatorial*, que implica a interação de influências ambientais com dois ou mais genes de pequeno efeito. Nesta categoria, incluem-se algumas malformações relativamente comuns, como as fissuras labiopalatinas e defeitos do tubo neural. A importância das contribuições ambientais para a herança multifatorial é evidenciada pela redução dramática da incidência de defeitos do tubo neural após a ingestão de ácido fólico na dieta no período periconcepcional. Os riscos de recorrência e a forma de transmissão dos distúrbios multifatoriais foram discutidos no início deste capítulo.

Patogenia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A patogenia das anomalias congênitas é complexa e ainda não foi totalmente compreendida; entretanto dois princípios gerais são relevantes, independentemente do agente etiológico:

1. *O momento da exposição pré-natal ao teratógeno tem impacto importante na ocorrência e no tipo de anomalia produzida.* O desenvolvimento intrauterino dos seres humanos pode ser dividido em duas fases: (1) o período embrionário, que ocupa as 9 primeiras semanas da gestação e (2) o período fetal, que termina com o nascimento.
    - No *período embrionário inicial* (primeiras 3 semanas após a fertilização), um agente de agressão pode danificar células suficientes para gerar morte e aborto, ou pode danificar poucas células, presumivelmente permitindo que o embrião se recupere sem defeitos de desenvolvimento. *Entre a terceira e a nona semanas, o embrião encontra-se extremamente suscetível à teratogênese*, com a sensibilidade atingindo o pico entre a quarta e a quinta semanas. Durante este período, os órgãos estão se formando a partir das camadas de células germinativas.
    - O *período fetal* subsequente à organogênese é marcado, principalmente, pela continuação do crescimento e da maturação dos órgãos, com significativa redução da suscetibilidade aos agentes teratogênicos. Por outro lado, o feto torna-se suscetível ao retardo do crescimento ou a lesões a órgãos já formados. Portanto, é possível que um mesmo agente gere anomalias distintas, de acordo com os diferentes momentos da gestação em que ocorre a exposição.
2. A complexa relação entre teratógenos ambientais e defeitos genéticos intrínsecos é exemplificada pelo fato de que características da dismorfogênese podem ser encontradas também nos defeitos genéticos nas vias que são alvos destes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

teratógenos. A seguir, estão alguns exemplos representativos:

- A *ciclopamina* é uma planta teratógena. Ovelhas gestantes que se alimentaram desta planta geraram carneiros com anormalidades craniofaciais graves, como a holoprosencefalia e a ciclopia (um único olho fundido – daí a origem do nome ciclopamina). Este composto é um inibidor da sinalização de *Hedgehog* no embrião e, conforme explicado anteriormente, mutações nos genes de *Hedgehog* estão presentes em fetos com holoprosencefalia.
- O *ácido valproico* é um antiepilético e um reconhecido teratógeno. O ácido valproico compromete a expressão de uma família de fatores de transcrição críticos do desenvolvimento que são altamente conservados, conhecidos como proteínas *homeobox (HOX)*. Nos vertebrados, às proteínas HOX foi atribuída a padronização de membros, vértebras e estruturas craniofaciais. Assim, não causa surpresa o fato de que mutações nos genes da família de genes *HOX* sejam responsáveis por anomalias congênitas que mimetizam os achados encontrados na *embriopatia pelo ácido valproico*.
- O *ácido todo-trans-retinoico*, que é derivado da vitamina A (retinol), é essencial para o desenvolvimento e a diferenciação normais, e sua ausência durante a embriogênese leva a uma gama de malformações que afetam variados órgãos e sistemas, como os olhos, o sistema geniturinário, o sistema cardiovascular, o diafragma e os pulmões (Cap. 8). Por outro lado, a exposição excessiva ao ácido retinoico também é teratogênica. Bebês de mães tratadas com ácido retinoico para acne grave apresentam um fenótipo previsível *(embriopatia pelo ácido retinoico)*, incluindo defeitos cardíacos, craniofaciais, como fissuras labiopalatinas, e no SNC. As fissuras palatinas podem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

surgir a partir da desregulação de componentes da via de sinalização do fator transformador de crescimento β (TGF-β) mediada por ácido retinoico, via que está envolvida com a palatogênese. Camundongos *knockout* do gene *TGFB3* desenvolvem uniformemente fissuras palatinas, mais uma vez exemplificando a relação funcional entre a exposição teratogênica e as vias de sinalização na origem das anomalias congênitas.

Resumo

Anomalias congênitas

- As anomalias congênitas são decorrentes de anormalidades intrínsecas (malformações) e também de distúrbios extrínsecos (deformações, disrupções).
- As anomalias congênitas podem ter causas genéticas (anormalidades cromossômicas, mutações gênicas), ambientais (infecções, medicamentos, álcool) e multifatoriais.
- O momento intrauterino em que ocorre a exposição tem profunda influência sobre a extensão da anomalia congênita, de forma que eventos ocorridos nas etapas iniciais geralmente apresentam impacto maior.
- A relação entre as causas genéticas e ambientais é enfatizada pelo fato de que os teratógenos geralmente atuam sobre as vias de sinalização nas quais mutações são relatadas causando as mesmas anomalias.

Infecções perinatais

Infecções do feto e do neonato podem ser adquiridas por via

******ebook converter DEMO Watermarks*******

transcervical (infecções ascendentes) ou por via transplacentária (infecções hematológicas).

- As *infecções transcervicais*, ou *ascendentes*, são causadas pela disseminação de microrganismos a partir do canal cervicovaginal e podem ser adquiridas no útero ou durante o nascimento. A maioria das infecções bacterianas (p. ex., infecção estreptocócica α-hemolítica) e algumas infecções virais (p. ex., herpes simples) são adquiridas desta forma. Em geral, o feto adquire a infecção através da "inalação" do líquido amniótico para os pulmões, ou através da passagem pelo canal vaginal infectado durante o parto. A infecção do feto geralmente está associada à inflamação das membranas placentárias (corioamnionite) e à inflamação do cordão umbilical (funisite). Esta forma de disseminação é típica para pneumonia e, nos casos mais graves, septicemia e meningite.
- As *infecções transplacentárias* ganham acesso à corrente sanguínea do feto atravessando a placenta através das vilosidades coriônicas, e podem ocorrer em qualquer momento da gestação ou, ocasionalmente, como é o caso da hepatite B e do vírus da imunodeficiência humana, no momento do parto, através da transfusão materno-fetal. A maioria das infecções parasitárias (p. ex., toxoplasmose, malária) e virais e algumas bacterianas (*i.e., Listeria* e *Treponema*) seguem esta forma de transmissão hematogênica. As manifestações clínicas destas infecções são altamente variáveis, dependendo muito do momento gestacional e do microrganismo envolvido. As infecções transplacentárias mais importantes podem ser lembradas convenientemente pelo acrônimo *TORCH*. Os elementos do complexo TORCH são: toxoplasma (T), vírus da rubéola (R), citomegalovírus (C), herpes-vírus (H) e qualquer outra (O) infecção, como pelo *Treponema pallidum*. Estes agentes estão agrupados, pois podem provocar manifestações clínicas e patológicas semelhantes. As infecções por TORCH de ocorrência no início

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da gravidez podem gerar sequelas crônicas na criança, como restrição do crescimento, retardo mental, catarata e anomalias cardíacas congênitas; já as infecções ocorridas em estágios mais avançados da gravidez levam, principalmente, a lesões teciduais, acompanhadas de inflamação (encefalite, coriorretinite, hepatoesplenomegalia, pneumonia e miocardite). Mais recentemente, o vírus da zika surgiu como outro agente que pode ser transmitido pela gestante à sua progênie, com consequências devastadoras, como microencefalia e danos cerebrais.

Prematuridade e restrição de crescimento

A prematuridade é definida como idade gestacional de menos do que 37 semanas, e é a segunda causa mais comum de mortalidade neonatal (atrás somente das anomalias congênitas). Como se pode esperar, os bebês que nascem antes do término da gestação também apresentam peso inferior ao esperado (<2.500 g). Os principais fatores de risco para a prematuridade incluem: ruptura prematura das membranas pré-termo; infecção intrauterina que leva à inflamação das membranas placentárias (corioamnionite); anormalidades estruturais do útero, do colo uterino e da placenta; e gestações múltiplas (p. ex., gravidez de gêmeos). As crianças que nascem antes da conclusão do período completo da gestação apresentam maiores taxas de mortalidade e morbidade em comparação com bebês a termo completo. A imaturidade de órgãos e sistemas nos bebês pré-termo os torna especialmente vulneráveis a diversas complicações importantes:

- Síndrome da angústia respiratória, também chamada doença da membrana hialina.
- Enterocolite necrosante.
- Septicemia.
- Hemorragia intraventricular e de matriz germinativa (Cap. 23).
- Sequelas a longo prazo, como atraso no desenvolvimento.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Embora o peso ao nascimento seja baixo em bebês prematuros, ele normalmente se torna adequado após os ajustes para a idade gestacional. Em contraste, cerca de um terço dos recém-nascidos com menos do que 2.500 g nascem a termo, sendo assim pouco desenvolvidos, e não imaturos. Estes lactentes pequenos para a idade gestacional (SGA) sofrem de *restrição do crescimento fetal,* o que pode resultar de anormalidades fetais, maternas ou placentárias, embora possa ter causa específica desconhecida.

- *Anormalidades fetais:* Esta categoria consiste em condições que reduzem o crescimento potencial intrínseco do feto, mesmo na presença de suprimento adequado de nutrientes pela mãe. Dentre estas condições, destacam-se os distúrbios cromossômicos, as anomalias congênitas e as infecções congênitas. As anormalidades cromossômicas podem ser detectadas em cerca de 17% dos fetos avaliados quanto à presença de restrição de crescimento, e em até 66% dos fetos com malformações detectadas por ultrassonografias. Uma infecção fetal deve ser considerada em todos os neonatos com restrição de crescimento, sendo o grupo TORCH de infecções (citado anteriormente) uma causa comum. Quando a causa é intrínseca ao feto, a restrição de crescimento fetal é simétrica (ou seja, afeta todos os sistemas e órgãos igualmente).
- *Anormalidades placentárias:* As causas placentárias incluem qualquer fator que comprometa a irrigação sanguínea uteroplacentária. Como exemplos, têm-se placenta prévia (baixa implantação da placenta), descolamento placentário (separação da placenta da decídua por um coágulo retroplacentário) ou infarto placentário. As anormalidades placentárias (e maternas) levam à restrição de crescimento fetal assimétrica (de forma que o cérebro é poupado em comparação com outros órgãos viscerais, como o fígado).
- *Fatores maternos:* Esta categoria inclui as causas mais comuns de deficiência de crescimento em bebês SGA. Exemplos importantes são doenças vasculares, como *pré- eclâmpsia*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(“toxemia da gravidez”) (Cap. 19) e *hipertensão crônica*. Outra classe de doenças maternas cada vez mais reconhecidas no contexto de restrição do crescimento fetal são as doenças de hipercoagulabilidade (como as trombofilias) adquiridas ou herdadas (Cap. 4). A lista de outras condições maternas associadas à restrição do crescimento fetal é longa, e aquelas que podem ser evitadas são o uso abusivo de narcóticos, o consumo de álcool e o tabagismo pela mãe (conforme observado anteriormente, muitas destas mesmas causas também estão envolvidas na patogenia das anomalias congênitas). Da mesma forma, as medicações que geram restrição do crescimento fetal incluem os teratógenos, tais como o anticonvulsivante comumente prescrito fenitoína, bem como agentes não teratogênicos. A desnutrição materna (especialmente a hipoglicemia prolongada) também pode afetar o crescimento fetal.

O lactente com restrição de crescimento não apresenta deficiências apenas no período perinatal, mas também pode ter deficiências que se estendem pela infância, podendo chegar até a vida adulta. Os indivíduos afetados são, portanto, mais suscetíveis a disfunções cerebrais, dificuldade de aprendizagem e comprometimento sensorial (como visão e audição).

Síndrome da angústia respiratória do recém-nascido

A causa mais comum de comprometimento respiratório no recém-nascido é a *síndrome da angústia respiratória (SAR)*, também conhecida como *doença da membrana hialina*, devido à formação de “membranas” nos espaços aéreos periféricos observados nos recém-nascidos acometidos pela condição. Cerca de 24.000 casos de SAR são reportados anualmente nos Estados Unidos. Os avanços no manejo desta condição têm reduzido drasticamente as mortes por insuficiência respiratória, que eram de 5.000 ao ano uma década atrás,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

passando para menos de 900 casos anuais. Trata-se de um distúrbio principalmente de bebês prematuros. As causas menos comuns são sedação excessiva da mãe, lesões na cabeça do feto durante o parto, aspiração de sangue ou de líquido amniótico e hipóxia intrauterina secundária à compressão pelo enrolamento do cordão umbilical ao redor do pescoço.

Patogenia

A SAR ocorre em cerca de 60% dos bebês nascidos com menos de 28 semanas de gestação, em 30% dos nascidos entre 28 e 34 semanas, e em menos de 5% dos nascidos após 34 semanas de gestação. Existem, também, fortes associações com *gênero masculino*, *diabetes materno* e *parto cesáreo*.

O defeito fundamental na SAR é a incapacidade do pulmão imaturo de sintetizar surfactante suficiente. O surfactante é um complexo de fosfolipídeos de superfície ativa, especialmente a dipalmitoilfosfatidilcolina (lecitina) e, pelo menos, dois grupos de proteínas associadas ao surfactante. A importância dessas proteínas, associadas ao surfactante, no funcionamento normal dos pulmões pode ser evidenciada pela ocorrência de insuficiência respiratória grave em neonatos com deficiência congênita de surfactante, causada por mutações nos genes correspondentes. O surfactante é sintetizado pelos pneumócitos tipo II e, com a primeira respiração do recém-nascido saudável, rapidamente recobre a superfície dos alvéolos, reduzindo a tensão de superfície, diminuindo assim a pressão necessária para manter os alvéolos abertos. Em um pulmão com deficiência de surfactante, os alvéolos tendem a colabar, havendo assim a necessidade de um esforço relativamente maior na inspiração em cada movimento respiratório para manter a abertura dos alvéolos. O bebê rapidamente se cansa com esta respiração, e uma atelectasia generalizada se instala. A hipóxia consequente desencadeia uma sequência de eventos que geram danos epiteliais e endoteliais, eventualmente levando à formação de membranas hialinas (Fig. 7.24). Conforme discutido adiante, este quadro clássico de deficiência de surfactante modifica-se consideravelmente com o tratamento com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

surfactante.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

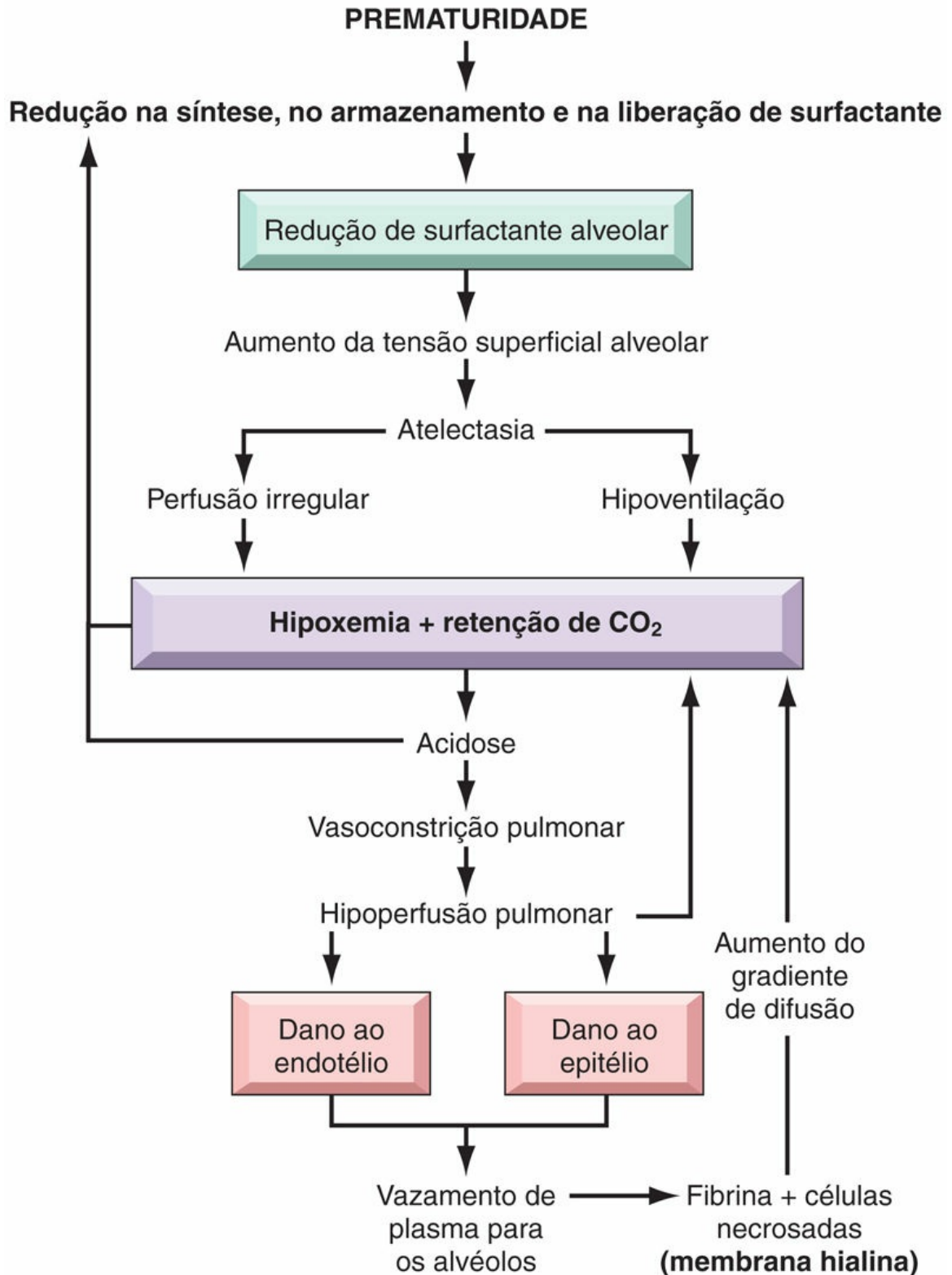



FIGURA 7.24 Fisiopatologia da síndrome da angústia respiratória (ver o texto).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A síntese de surfactante é regulada por hormônios. Os corticosteroides estimulam a formação de lipídeos surfactantes e proteínas associadas. Portanto, as condições associadas ao estresse intrauterino e à restrição de crescimento fetal, que aumentam a liberação de corticosteroide, reduzem os riscos de desenvolvimento de SAR. Por outro lado, os altos níveis compensatórios de insulina no sangue em bebês de mães diabéticas podem suprimir a síntese de surfactante, em ação contrária à dos esteroides. Isso pode explicar, em parte, por que bebês de mães diabéticas possuem maior risco de desenvolver SAR. Sabe-se que o trabalho de parto aumenta a produção de surfactante; assim, o parto cesáreo realizado antes de se iniciar o trabalho de parto também pode estar associado a maiores riscos de desenvolvimento da SAR.

Morfologia

Os pulmões de lactentes com SAR têm tamanho normal, porém são pesados e relativamente sem ar. Possuem coloração arroxeada com áreas salpicadas, e a avaliação microscópica revela tecido com aspecto sólido, com alvéolos mal desenvolvidos e colabados de forma generalizada (alvéolos com atelectasia). Caso o bebê morra durante as primeiras horas de vida, somente *debris* celulares necrosados estarão presentes nos bronquíolos terminais e nos ductos alveolares. Em um curso mais adiantado da doença, as **membranas hialinas eosinofílicas** características passam a revestir os bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares e alguns alvéolos (Fig. 7.25). Essas "membranas" contêm células epiteliais necrosadas em meio a proteínas plasmáticas extravasadas. Existe uma importante escassez de reação inflamatória neutrofílica associada a essas membranas. As lesões da doença da membrana hialina nunca são encontradas em natimortos, nem em bebês que morrem nas primeiras horas de vida. Se o lactente com SAR morre após alguns dias, são observadas evidências de alterações de reparo, como proliferação de pneumócitos tipo II e fibrose intersticial.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

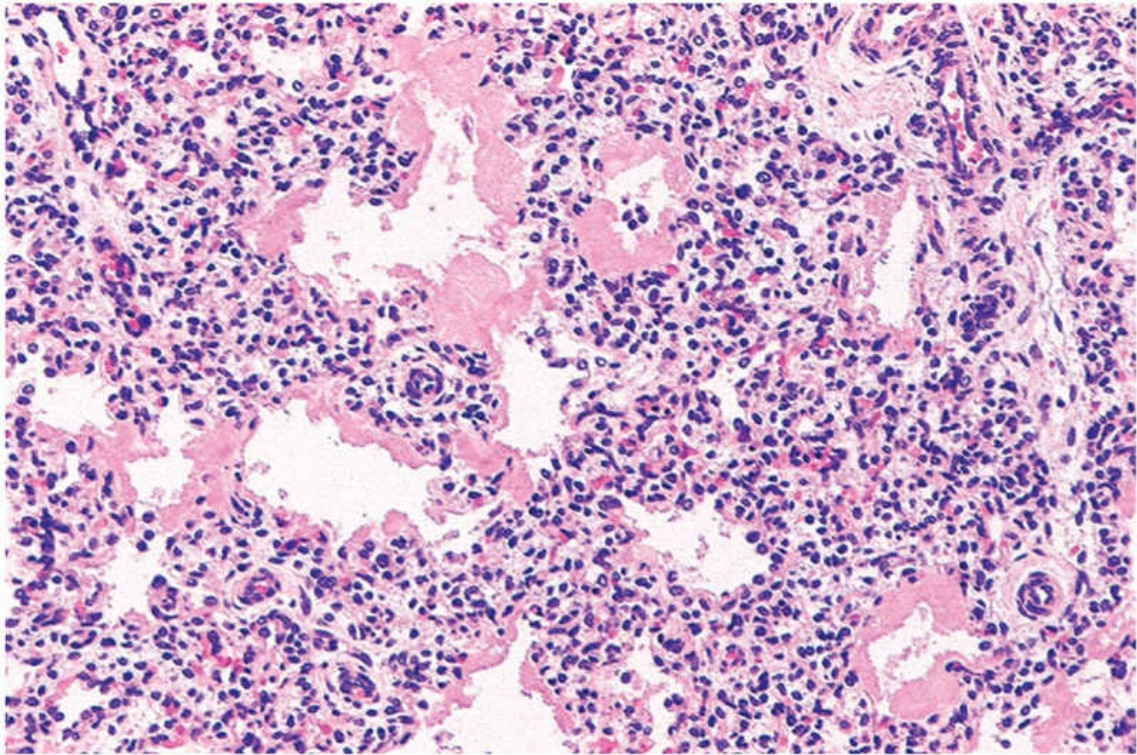



FIGURA 7.25 Doença da membrana hialina (coloração por hematoxilina e eosina). Podem-se observar atelectasia e dilatação alternadas dos alvéolos. Observe as espessas membranas hialinas eosinofílicas revestindo os alvéolos dilatados.

Características Clínicas

A apresentação clínica clássica antes da era do tratamento com surfactante exógeno foi descrita anteriormente. Atualmente, o curso clínico e o prognóstico da SAR neonatal variam conforme a maturidade e o peso do bebê ao nascimento, bem como a rapidez na disponibilidade de terapia. O controle da SAR é voltado para a prevenção, tanto pelo adiamento do parto até que os pulmões amadureçam quanto pela indução do amadurecimento pulmonar em fetos de alto risco. Para isso, é fundamental que a determinação da maturidade dos pulmões do feto seja realizada de maneira precisa. Como as secreções pulmonares são liberadas no líquido amniótico, a análise dos fosfolipídeos no líquido amniótico fornece boa estimativa dos níveis de surfactante no revestimento alveolar. A administração profilática de surfactante exógeno ao nascimento de bebês

******ebook converter DEMO Watermarks*******

extremamente prematuros (nascidos antes de 28 semanas de gestação) se provou bastante benéfica, de tal forma que agora é incomum a morte de bebês por SAR aguda.

Nos casos descomplicados, a recuperação se inicia em cerca de 3 ou 4 dias. A administração de oxigênio é necessária nos lactentes acometidos. O uso de altas concentrações de oxigênio administradas por respiradores durante períodos prolongados, no entanto, está associado a duas complicações bem conhecidas: fibroplasia retrolental (também denominada retinopatia da prematuridade) nos olhos e displasia broncopulmonar. Felizmente, ambas as complicações são, agora, significativamente menos comuns, graças às técnicas de ventilação mais delicadas, à terapia de glicocorticoides pré-natal e ao tratamento profilático com surfactantes. Assim, são descritas apenas de maneira breve:

- A retinopatia da prematuridade possui uma patogenia bifásica. Durante a fase hiperóxica da terapia para SAR (fase I), a expressão do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) é significativamente reduzida, levando à apoptose das células endoteliais. Os níveis de VEGF atingem novamente a normalidade após retorno à ventilação relativamente hipóxica do ambiente (fase II) e induzem a proliferação vascular da retina *(neovascularização)*, que é característica das lesões na retina.
- A principal anormalidade da displasia broncopulmonar é uma significativa redução na septação alveolar (manifestada como estruturas alveolares aumentadas e simplificadas), com uma configuração capilar dismórfica. Múltiplos fatores – hiperoxemia, hiperventilação, prematuridade, citocinas inflamatórias e subdesenvolvimento vascular – contribuem com a displasia broncopulmonar e, provavelmente, atuam em conjunto ou sinergicamente, provocando lesões.

Os lactentes que se recuperam da SAR também possuem risco aumentado de desenvolver uma variedade de outras complicações

******ebook converter DEMO Watermarks*******

associadas ao nascimento prematuro; dentre as mais importantes estão o *ducto arterioso patente*, a *hemorragia intraventricular* e a *enterocolite necrosante*. Portanto, embora os avanços tecnológicos ajudem a salvar as vidas de muitos bebês com SAR, por outro lado, eles também trazem à tona a extrema fragilidade do neonato imaturo.

Resumo

Síndrome da angústia respiratória do recém-nascido

- A SAR do recém-nascido (doença da membrana hialina) é uma doença da prematuridade; a maioria dos casos ocorre em neonatos nascidos antes das 28 semanas gestacionais.
- A principal anormalidade da SAR é a insuficiência de surfactante pulmonar, que leva à incapacidade de os pulmões insuflarem após o nascimento.
- O padrão morfológico característico na SAR é a presença de membranas hialinas (que consistem em células epiteliais necrosadas e proteínas plasmáticas) no revestimento das vias aéreas.
- A SAR pode ser atenuada com a administração profilática de esteroides, com a terapia com surfactante e com técnicas de ventilação aperfeiçoadas.
- As sequelas de longo prazo associadas à SAR incluem a retinopatia da prematuridade e a displasia broncopulmonar; a incidência dessas complicações foi reduzida com os avanços no manejo da SAR.

Enterocolite necrosante

A enterocolite necrosante (ECN) ocorre com mais frequência em bebês prematuros, e a incidência da doença é inversamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proporcional à idade gestacional. A doença ocorre em aproximadamente 1 a cada 10 bebês de peso muito baixo (<1.500 g). Além da prematuridade, a maioria dos casos também está associada à alimentação enteral, sugerindo que algumas injúrias pós-natais (como a introdução de bactérias) desencadeiam a cascata de eventos que culminam com a destruição tecidual. Embora haja provável participação de agentes infecciosos na patogenia da ECN, nenhuma bactéria específica foi ligada à doença até o momento. Um grande número de mediadores inflamatórios foi associado à patogenia da ECN. Um mediador específico – o fator de ativação plaquetária – foi associado ao aumento da permeabilidade da mucosa, por meio da promoção da apoptose dos enterócitos e do comprometimento das junções intercelulares tipo *tight*, pondo, assim, mais "lenha na fogueira".

A ECN tipicamente envolve o íleo terminal, o ceco e o cólon direito, embora qualquer porção dos intestinos delgado ou grosso possa estar envolvida. O segmento envolvido geralmente se encontra distendido, friável e congesto (Fig. 7.26), ou pode estar francamente gangrenoso; a perfuração intestinal com peritonite associada pode estar presente. O exame microscópico da ECN revela necrose por coagulação transmural ou da mucosa, além de ulceração, colonização bacteriana e bolhas gasosas submucosas. Pouco tempo após a resolução do episódio agudo, podem-se observar evidências de alterações de reparo, como tecido de granulação e fibrose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 7.26 Enterocolite necrosante. (A) O exame *post-mortem* de um caso grave revela importante distensão de todo o intestino delgado, bem como uma parede perigosamente fina (em geral, este aspecto implica perfuração iminente). (B) A porção congesta do íleo corresponde a áreas de infarto hemorrágico e necrose transmural. Podem se observar bolhas de gás submucosas (pneumatose intestinal) em diversas áreas *(setas)*.

O curso clínico é bastante típico, com o aparecimento de sangue nas fezes, distensão abdominal e desenvolvimento de colapso circulatório. As radiografias abdominais frequentemente mostram a presença de gás na parede intestinal *(pneumatose intestinal)*. Quando detectada precocemente, a ECN geralmente pode ser tratada de forma conservadora, entretanto, em muitos casos (20%-60%), torna-se necessária a intervenção cirúrgica, incluindo-se a ressecção da porção necrosada do intestino. A ECN está associada a um alto índice de mortalidade perinatal; os bebês que sobrevivem frequentemente desenvolvem estreitamentos por fibrose pós-ECN, devido ao processo de cicatrização.

Síndrome da morte súbita infantil (SMSI)

De acordo com o Instituto Nacional de Saúde Infantil e de Desenvolvimento Humano dos Estados Unidos *(National Institute of Child Health and Human Development)*, **a *SMSI* é definida como "a**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

morte súbita de um lactente com menos de 1 ano de idade, que permanece sem explicação mesmo após investigação plena, incluindo-se a realização de necrópsia completa, exame do local da morte e revisão do histórico clínico". Cabe enfatizar que muitos casos de morte súbita infantil são atribuídos a causas anatômicas ou bioquímicas no momento da necrópsia (Tabela 7.7); estas não devem ser consideradas SMSI, e sim morte súbita infantil inesperada (MSII). Os Centros para Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos *(Centers for Disease Control and Prevention)* estimam que a SMSI é responsável por aproximadamente metade dos casos de MSII no país. Um aspecto da SMSI que não é enfatizado na definição é que o bebê geralmente morre durante o sono – daí a nomenclatura "morte do berço". A SMSI é a principal causa de morte de bebês entre as idades de 1 mês e 1 ano nos Estados Unidos, e a terceira principal causa de morte geral deste grupo etário, depois das anomalias congênitas e das doenças da prematuridade e de baixo peso ao nascimento. Em 90% dos casos, o lactente tem menos que 6 meses de idade; a maior parte tem entre 2 e 4 meses. A SMSI em um irmão mais velho está associada a um risco relativo de recorrência cinco vezes maior; *nestas circunstâncias, é preciso descartar, com cautela, o abuso infantil*.

Tabela 7.7

Fatores Associados à Síndrome da Morte Súbita Infantil (SMSI)

Parental

Idade materna jovem (idade menor que 20 anos)
Tabagismo materno durante a gravidez
Uso abusivo de drogas por *qualquer* um dos progenitores, especificamente maconha pelo pai e opioides/cocaína pela mãe
Intervalos intergestacionais curtos
Assistência pré-natal ausente ou tardia
Grupo socioeconômico baixo
Etnia afrodescendente (dos Estados Unidos) e indígena (dos Estados Unidos) (fatores socioeconômicos)

Bebê

Anormalidades do tronco encefálico, associadas ao atraso no desenvolvimento do despertar e do controle cardiorrespiratório
Prematuridade e/ou baixo peso ao nascimento
Sexo masculino
Proveniente de gestação múltipla
SMSI em um irmão anterior
Infecções respiratórias prévias
Polimorfismos de genes do sistema nervoso autônomo em linhagem germinativa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Ambientais

Posição de dormir em decúbito ventral ou de lado
Dormir em superfície macia
Hipertermia
Dividir a cama com os pais nos primeiros 3 meses de vida

Anormalidades *Post-Mortem* Detectadas em Casos de Morte Súbita Infantil Inesperada[*]

Infecções
Miocardite viral
Broncopneumonia
Anomalia congênita não suspeita
Estenose aórtica congênita
Origem anômala da artéria coronária esquerda a partir da artéria pulmonar
Abuso traumático da criança
Sufocação intencional (filicídio)
Defeitos genéticos e metabólicos
Síndrome do QT longo (mutações de *SCN5A* e *KCNQ1*)
Distúrbios de oxidação de ácido graxo (mutações de *MCAD, LCHAD, SCHAD*)
Cardiomiopatia histiocitoide (mutações de *MTCYB*)
Responsividade inflamatória anormal (deleções parciais em *C4a* e *C4b*)

SCN5A, canal de sódio dependente de voltagem, tipo V, polipeptídeo alfa; KCNQ1; canal de potássio dependente de voltagem, subfamília semelhante a KQT, membro 1; MCAD, acil-coenzima A desidrogenase de cadeia média; LCHAD, 3-hidroxiacil-coenzima A desidrogenase de cadeia longa; SCHAD, 3-hidroxiacil-coenzima A desidrogenase de cadeia curta; MTCYB, citocromo mitocondrial b; C4, componente 4 do sistema complemento..

[*] A SMSI não é a única causa de morte súbita inesperada de bebês; ao contrário, é um diagnóstico de exclusão. Portanto, a realização de necrópsia pode revelar achados que poderiam explicar a causa da morte súbita inesperada. Estes casos não devem, a rigor, ser rotulados como “SMSI”..

Patogenia

A SMSI é uma condição multifatorial, e uma mistura de causas pode participar de cada caso. Foram propostas três variáveis interligadas: (1) um lactente vulnerável, (2) um período crítico de desenvolvimento no controle da homeostasia e (3) um ou mais estressantes exógenos. De acordo com este modelo, diversos fatores podem tornar o bebê suscetível à morte súbita durante o período crítico de desenvolvimento (de 1 mês a 1 ano). Estes fatores de vulnerabilidade podem ser específicos dos progenitores ou do bebê, já os estressantes exógenos são atribuíveis ao ambiente (Tabela 7.7). Embora inúmeros fatores tenham sido propostos para explicar a vulnerabilidade do bebê, *a hipótese mais convincente é a de que a SMSI reflete um atraso no desenvolvimento do despertar e do controle cardiorrespiratório*. O tronco encefálico e, principalmente, a medula

******ebook converter DEMO Watermarks*******

oblonga, desempenham papel fundamental nas respostas do "despertar" do corpo a estímulos nocivos, como hipercarbia, hipóxia e estresse térmico, que ocorrem durante o sono. O sistema serotonérgico (5-HT) da medula está associado a estas respostas do despertar, bem como à regulação de outras funções homeostáticas críticas, tais como movimentação respiratória, pressão arterial e reflexos das vias aéreas. Anormalidades na sinalização, dependente de serotonina, no tronco cerebral podem ser a base para a SMSI em alguns bebês.

Dentre as *causas ambientais* potenciais, possivelmente, os fatores de risco modificáveis mais importantes para a SMSI são: dormir em posição de decúbito ventral, dormir em superfícies macias e estresse térmico. Muitos estudos demonstraram, claramente, um risco aumentado para a SMSI em bebês que dormem em posição de decúbito ventral, levando a **American Academy of Pediatrics a recomendar o posicionamento de bebês saudáveis de decúbito dorsal ao colocá-los para dormir. Esta campanha, denominada *"Back to Sleep"* (cuja tradução livre é *dormir de costas, ou dormir de barriga para cima*, em um trocadilho com a palavra *"back"*, que, além de "de costas", também significa "novamente"), resultou em uma queda substancial do número de mortes relacionadas com a SMSI desde sua implementação, em 1994.** A posição de decúbito ventral aumenta a vulnerabilidade do bebê a um ou mais estímulos nocivos reconhecidos (hipóxia, hipercarbia e estresse térmico) durante o sono. Além disso, esta posição também está associada à redução da responsividade ao despertar em comparação com a posição de decúbito dorsal.

Vale ressaltar que a SMSI não é a única causa de morte inesperada na infância. *Portanto, a SMSI é um diagnóstico de exclusão, exigindo exame cuidadoso do local da morte e exame post-mortem completo.* Este último pode revelar uma causa para a morte inesperada em cerca de 20% ou mais dos bebês cuja morte havia sido atribuída anteriormente à SMSI (Tabela 7.7). Infecções (p. ex., miocardite infecciosa ou broncopneumonia) são as causas mais comuns de MSII, seguidas de anomalias congênitas. Como resultado dos avanços no diagnóstico molecular, descobriram-se diversas causas genéticas para a MSII. Por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

exemplo, os distúrbios de oxidação de ácidos graxos, caracterizados por defeitos em enzimas oxidativas de ácidos graxos das mitocôndrias, podem ser responsáveis por cerca de 5% das mortes súbitas infantis; destas, uma deficiência na acil-coenzima A desidrogenase de cadeia média é a mais comum. Análises retrospectivas de casos de morte súbita infantil, originalmente consideradas SMSI, revelaram mutações em canais de sódio e potássio cardíacos, que levam a uma forma de arritmia caracterizada por intervalos QT prolongados; estes casos representam não mais que 1% das MSII.

Morfologia

Estudos anatômicos realizados em vítimas revelam achados histológicos inconsistentes. A presença de **múltiplas petéquias** é o achado mais comum na necrópsia de SMSI típica (em aproximadamente 80% dos casos); estas estão geralmente presentes no timo, nas pleuras visceral e parietal, e no epicárdio. Os pulmões encontram-se frequentemente congestos e o aumento dos vasos, com ou sem **edema pulmonar**, está presente na maioria dos casos. Estudos morfométricos sofisticados mostraram anormalidades quantitativas do tronco cerebral, tais como **hipoplasia do núcleo arqueado** ou uma sutil queda nas populações neuronais no tronco cerebral em diversos casos; tais observações, entretanto, não são uniformes, e o uso desses tipos de estudo não pode ser feito na maioria dos procedimentos de necrópsia de "rotina".

Resumo

Síndrome da morte súbita infantil

- A SMSI é um distúrbio de causa ainda desconhecida, definida como a morte súbita de um bebê com menos de 1 ano de idade

******ebook converter DEMO Watermarks*******

e que permanece sem explicação após investigação minuciosa do caso, inclusive com a realização de necrópsia. A maioria das mortes por SMSI ocorre entre as idades de 2 e 4 meses.

- As causas mais prováveis para a SMSI são atraso no desenvolvimento de reflexos do despertar e do controle cardiorrespiratório.
- Inúmeros fatores de risco ambientais foram propostos, dentre os quais a posição de dormir em decúbito ventral é a mais conhecida – daí o sucesso do programa *Back to Sleep* (dormir de barriga para cima) na redução da incidência da SMSI.

Hidropisia fetal

A *hidropisia fetal* refere-se ao acúmulo de líquido de edema no feto durante o crescimento intrauterino. Há inúmeras causas para a hidropisia fetal; as mais importantes estão listadas na Tabela 7.8. No passado, a anemia hemolítica causada pela incompatibilidade de grupo sanguíneo de Rh entre mãe e feto (hidropisia imune) era a causa mais comum; porém, com a profilaxia eficaz contra este distúrbio durante a gravidez, surgiram outras causas predominantes para a hidropisia não imune. O acúmulo de líquido é bastante variável, podendo haver desde um edema progressivo e generalizado do feto *(hidropisia fetal)* que é, geralmente, uma condição letal, até processos edematosos mais localizados e menos pronunciados, como efusões pleurais e peritoneais isoladas ou coleções de líquido na região posterior da nuca *(higroma cístico)*, que normalmente são compatíveis com a vida (Fig. 7.27). O mecanismo da hidropisia imune é discutido primeiro, seguido pelas outras causas importantes de hidropisia fetal.

Tabela 7.8

Principais Causas de Hidropisia Fetal*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Cardiovasculares

Malformações
Taquiarritmias
Insuficiência de alto débito

Cromossômicas

Síndrome de Turner
Trissomia do 21, trissomia do 18

Causas Torácicas

Malformação cística adenomatoide Hérnia diafragmática

Anemia Fetal

α-talassemia homozigótica
Parvovírus B19
Hidropisia imune (incompatibilidade de Rh e AB0)

Gestação de gêmeos

Transfusão de gêmeo para gêmeo

Infecções (exceto por parvovírus)

Citomegalovírus
Sífilis
Toxoplasmose

Malformações do Trato Geniturinário

Tumores

Distúrbios Genéticos/Metabólicos

Dados de Machin GA: Hydrops, cystic hygroma, hydrothorax, pericardial effusions, and fetal ascites. Em Gilbert-Barness E, et al., editores: *Potter's pathology of the fetus, infant, and child*, St. Louis, 2007, Mosby, p. 33.

* A causa da hidropisia fetal pode ser indeterminada ("idiopática") em até 20% dos casos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 7.27 Hidropisia fetal. (A) Acúmulo de líquido generalizado no feto. (B) Acúmulo de líquido especialmente proeminente nos tecidos moles do pescoço. Esta condição é denominada *higroma cístico*. Os higromas císticos são observados caracteristicamente em anomalias cromossômicas constitucionais, como os cariótipos 45,X, mas não são exclusivos destas condições. (Cortesia da Dra. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Hidropisia Imune

A hidropisia imune resulta de uma doença hemolítica induzida por anticorpos no recém-nascido que é causada pela incompatibilidade de grupos sanguíneos entre mãe e feto. Esta incompatibilidade ocorre quando o feto herda os determinantes antigênicos das hemácias do pai, que são estranhos à mãe. Os antígenos que mais comumente resultam em hemólise clinicamente significativa são os antígenos de grupos sanguíneos Rh e ABO. Dentre os inúmeros antígenos incluídos no sistema Rh, somente o antígeno D é uma causa importante de incompatibilidade. As hemácias fetais podem chegar à circulação materna durante o último trimestre de gravidez, quando o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

citotrofoblasto não se encontra mais presente como barreira, ou mesmo durante o nascimento (sangramento feto-maternal). A mãe, então, torna-se sensibilizada contra antígeno estranho e produz anticorpos que, em gestações futuras, conseguem atravessar livremente a placenta até o feto, onde geram a destruição das hemácias. Com a ocorrência da hemólise imunológica, a anemia progressiva no feto leva à isquemia tecidual, à insuficiência cardíaca intrauterina e ao acúmulo de líquido periférico (edema). Conforme discutido adiante, a insuficiência cardíaca também pode ser a última via pela qual o edema ocorre em muitos casos de hidropisia não imune.

Diversos fatores influenciam a resposta imunológica às hemácias fetais com Rh positivo que alcançam a circulação materna:

- A incompatibilidade concomitante de ABO protege a mãe contra a imunização de Rh, pois as hemácias fetais são imediatamente recobertas por isoemaglutininas (anticorpos anti-A ou anti-B pré-formados) e removidas da circulação materna.
- A resposta dos anticorpos depende da dose do antígeno imunizante, de forma que a doença hemolítica ocorre somente quando a mãe tiver sofrido um sangramento transplacentário significativo (mais de 1 mL de hemácias com Rh positivo).
- O isotipo do anticorpo é importante, pois os anticorpos imunoglobulina G (IgG) (mas não a IgM) conseguem atravessar a placenta. A exposição inicial a antígenos de Rh induz a formação de anticorpos IgM, de forma que a doença de Rh é bastante incomum na primeira gestação. A exposição subsequente durante a segunda ou a terceira gestações geralmente leva a uma rápida resposta de anticorpos IgG.

O conhecimento do papel da sensibilização prévia na patogenia da doença hemolítica do Rh do recém-nascido levou ao seu controle terapêutico. Atualmente, mães de Rh negativo recebem imunoglobulina Rh (RhIg) nas 28 semanas e até 72 horas após o parto

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de um bebê Rh positivo. A RhIg mascara os sítios antigênicos nas hemácias fetais que possam ter extravasado para a circulação materna durante o nascimento, prevenindo, assim, a sensibilização de longa duração aos antígenos do Rh.

Como resultado do enorme sucesso atingido na prevenção da hemólise de Rh, a incompatibilidade feto-maternal de ABO é, atualmente, a principal causa de doença hemolítica imune do recém-nascido. Embora a incompatibilidade de ABO ocorra em aproximadamente 20% a 25% das gestações, a hemólise se desenvolve em apenas uma pequena fração dos lactentes que nascem subsequentemente e, em geral, a doença é consideravelmente mais branda do que na incompatibilidade de Rh. O curso menos agressivo da doença pode ser atribuído, em parte, à expressão de antígenos A e B em muitas células além das hemácias, e elas acabam atuando como esponjas para o anticorpo transferido. A doença hemolítica de ABO ocorre quase que exclusivamente em bebês dos grupos A ou B nascidos de mães do grupo O. As isoemaglutininas anti-A e anti-B normais das mães do grupo O geralmente são do tipo IgM e, portanto, não atravessam a placenta. Entretanto, por motivos ainda não totalmente esclarecidos, algumas mulheres do grupo O possuem anticorpos IgG direcionados contra antígenos de grupos A ou B (ou ambos), até mesmo sem sensibilização prévia. Assim, o primeiro filho pode ser afetado. Não há método de prevenção à doença hemolítica resultante da incompatibilidade de ABO.

Hidropisias Não Imunes

As principais causas de hidropisias não imunes incluem os distúrbios associados a defeitos cardiovasculares, anomalias cromossômicas e anemia fetal.

- Os *defeitos cardiovasculares estruturais e anormalidades funcionais* (como arritmias) podem resultar em insuficiência cardíaca intrauterina e hidropisia. Dentre as anomalias cromossômicas, o cariótipo 45,X (síndrome de Turner) e as trissomias do 21 e do 18 estão associados a hidropisias fetais; a origem destes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

distúrbios encontra-se, geralmente, na presença de anomalias estruturais subjacentes, embora possa haver uma anormalidade de drenagem linfática do pescoço na síndrome de Turner, levando ao acúmulo de líquido na região posterior da nuca (o que resulta em *higromas císticos*).

- *Anemias fetais* com causas que não sejam as incompatibilidades de Rh ou ABO também podem levar à hidropisia. De fato, em algumas partes do mundo (p. ex., Sudeste Asiático), a anemia fetal grave causada pela α-talassemia homozigótica é, provavelmente, a causa mais comum de hidropisia fetal.
- A *infecção transplacentária* pelo parvovírus B19 é cada vez mais reconhecida como importante causa de hidropisia fetal. O vírus obtém acesso através de precursores eritroides (normoblastos), onde se replica. A lesão celular decorrente leva à morte dos normoblastos e à anemia aplásica. Inclusões intranucleares parvovirais podem ser observadas nos precursores eritroides circulantes ou de medula (Fig. 7.28).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

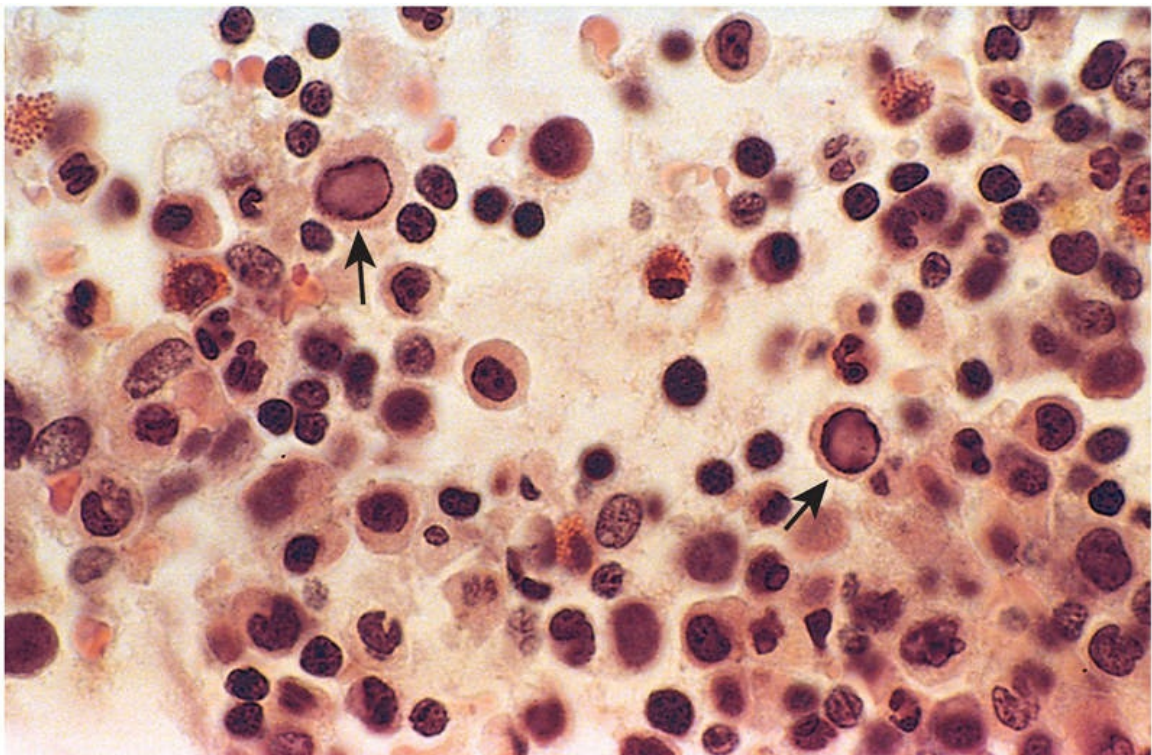



FIGURA 7.28 Medula óssea de um lactente infectado com parvovírus B19. As *setas* apontam para dois precursores eritroides com inclusões intranucleares grandes e homogêneas, e um halo periférico circundante de cromatina residual.

A base para a hidropisia de causas imunes e não imunes na anemia fetal é a isquemia tecidual com disfunção secundária do miocárdio e insuficiência circulatória. Além disso, pode haver, também, insuficiência hepática, com perda da função de síntese, o que contribui para a hipoalbuminemia, a redução na pressão osmótica plasmática e o edema.

Morfologia

Os achados anatômicos nos fetos com acúmulo de líquido intrauterino variam de acordo tanto com a gravidade da doença quanto com a etiologia. Conforme observado anteriormente, a **hidropisia fetal** representa a manifestação mais grave e generalizada (Fig. 7.27), e graus menores de edema, tais como coleções líquidas pleurais, peritoneais ou na região posterior da nuca também podem ocorrer. Dependendo da situação, os bebês podem ser natimortos, morrer nos primeiros dias de vida ou se recuperar por completo. A presença de características dismórficas sugere anormalidades cromossômicas constitucionais subjacentes; o exame *post-mortem* pode evidenciar uma anomalia cardíaca. Nas hidropisias associadas à anemia fetal, tanto o feto quanto a placenta encontram-se caracteristicamente pálidos; na maioria dos casos, o fígado e o baço encontram-se aumentados como consequência da **insuficiência cardíaca** e da congestão. Além disso, a medula óssea apresenta hiperplasia compensatória dos precursores eritroides (a anemia aplásica associada ao parvovírus é a principal exceção) e ocorre **hematopoese extramedular** no fígado, no baço e, possivelmente, em outros tecidos, como rins, pulmões, linfonodos e até coração (Fig. 7.29). A atividade hematopoética aumentada é a causa da presença da circulação de numerosos normoblastos, e até mesmo de eritroblastos imaturos **(eritroblastose fetal)**.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

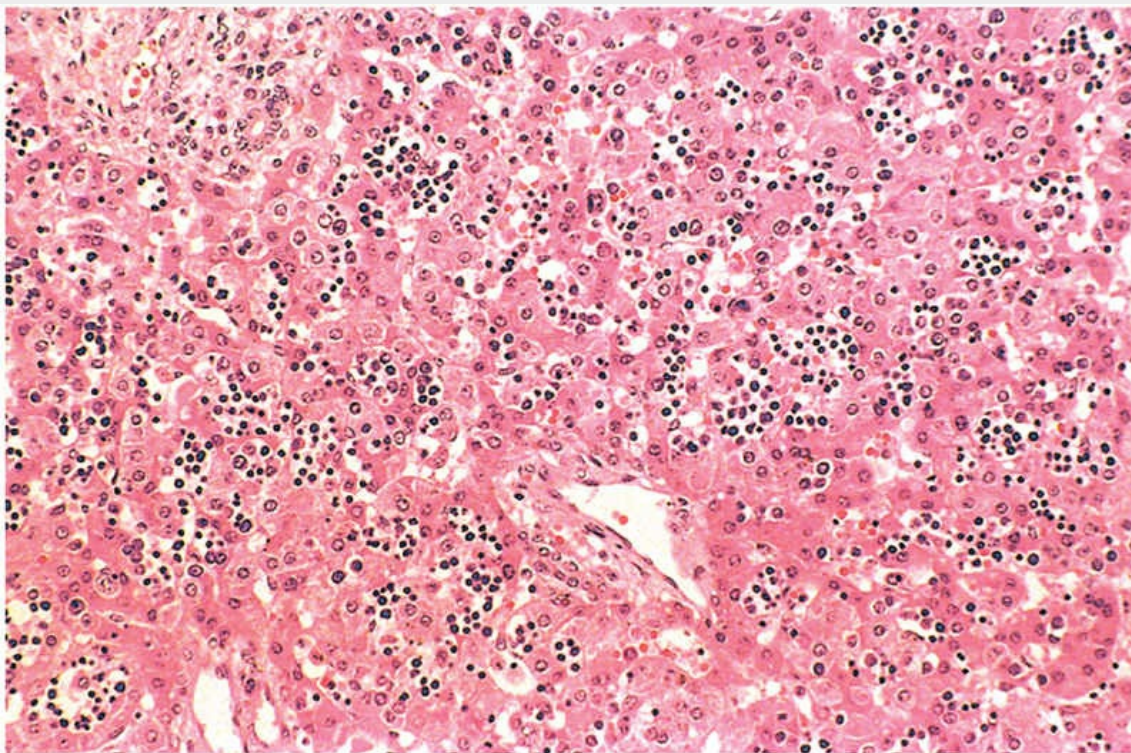



FIGURA 7.29 Numerosas ilhas de hematopoese extramedular *(células azuis pequenas)* encontram-se dispersas por entre hepatócitos maduros neste preparo histológico de um bebê com hidropisia fetal não imune.

A presença de hemólise na incompatibilidade de Rh ou ABO está associada à complicação adicional do aumento da bilirrubina circulante proveniente da ruptura das hemácias. O SNC pode se tornar danificado na presença de hiperbilirrubinemia acentuada (geralmente maior do que 20 mg/dL em bebês nascidos a termo, mas frequentemente menor em prematuros). A bilirrubina não conjugada circulante é levada até o cérebro, onde aparentemente exerce efeito tóxico. Os gânglios basais e o tronco encefálico são especialmente suscetíveis à deposição de pigmentos de bilirrubina, que dão uma tonalidade amarela característica ao parênquima **(kernicterus)** (Fig. 7.30).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 7.30 Kernicterus. A hiperbilirrubinemia grave no período neonatal – por exemplo, secundária à hidrólise imune – leva ao depósito de pigmento de bilirrubina *(setas)* no parênquima cerebral. Isso ocorre porque a barreira hematoencefálica é menos desenvolvida no período neonatal do que na vida adulta. Os bebês que sobrevivem acabam desenvolvendo sequelas neurológicas a longo prazo.

Curso Clínico

O reconhecimento precoce da hidropisia fetal é fundamental, pois mesmo os casos mais graves ocasionalmente podem ser resolvidos com terapia imediata. A hidropisia imune que resulta da incompatibilidade de Rh pode ser prevista com razoável certeza, pois a gravidade está relacionada com aumentos de titulações de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

anticorpos na mãe durante a gravidez. A identificação pré-natal e o tratamento de fetos com risco aumentado foram facilitados pela amniocentese e pelo advento das amostragens de vilosidades coriônicas e de sangue. O teste direto da antiglobulina (teste de Coombs direto) (Cap. 12), que utiliza sangue de cordão umbilical, fornece um resultado positivo quando as hemácias estão recobertas pelos anticorpos maternos. Além disso, a clonagem do gene *RHD* resultou em esforços para a determinação da situação do Rh fetal por meio do sequenciamento do DNA livre de células no sangue materno. Quando identificados, os casos de hemólise intrauterina grave podem ser tratados por meio de transfusões intravasculares fetais pelo cordão umbilical e por partos precoces. Após o nascimento, a fototerapia é útil, pois a luz visível converte a bilirrubina em dipirróis que são excretados imediatamente. Conforme já discutido anteriormente, em uma esmagadora maioria dos casos, a administração de RhIg para a mãe pode prevenir a ocorrência de hidropisia imune nas gestações subsequentes. A doença hemolítica do grupo ABO é mais difícil de ser prevista, mas pode ser antecipada prontamente através do conhecimento da incompatibilidade sanguínea entre mãe e pai e das determinações de hemoglobina e bilirrubina no recém-nascido suscetível. Nos casos fatais de hidropisia fetal, um exame minucioso *post-mortem* é essencial para determinar a causa e para excluir casos potencialmente recorrentes, como anormalidades cromossômicas.

Resumo

Hidropisia fetal

- A hidropisia fetal refere-se ao acúmulo de líquido de edema no feto durante o crescimento intrauterino.
- O grau de acúmulo de líquido é variável, desde a hidropisia fetal generalizada até higromas císticos localizados.
- As causas mais comuns de hidropisia fetal são não imunes (anormalidades cromossômicas, defeitos cardiovasculares e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

anemia fetal), já a hidropisia imune se tornou menos frequente graças à profilaxia por anticorpos de Rh.
- A eritroblastose fetal (precursores eritroides imaturos circulantes) é um achado característico da hidropisia associada à anemia fetal.
- A hiperbilirrubinemia induzida pela hemólise pode levar à toxicidade por bilirrubina (kernicterus) no gânglio basal e no tronco cerebral, especialmente em bebês prematuros.

Tumores e lesões semelhantes a tumores da infância

As neoplasias malignas são a segunda causa mais comum de morte de crianças entre as idades de 4 e 14 anos; estão atrás apenas dos acidentes. Os tumores benignos são mais comuns que os cânceres.

Por vezes, é difícil diferenciar morfologicamente os tumores verdadeiros das lesões semelhantes a tumores, em bebês e crianças. Neste contexto, devem ser reconhecidas duas categorias de lesões semelhantes a tumores:

- A *heterotopia*, ou *coristoma*, refere-se a células ou tecidos microscopicamente normais que estão presentes em locais anormais. Como exemplos, é possível um “resto” de tecido pancreático encontrado nas paredes do estômago ou do intestino delgado ou uma pequena massa de células adrenais presente em fígado, pulmões, ovários ou outro local. Esses restos heterotópicos geralmente não possuem qualquer significado clínico relevante, mas podem ser confundidos com neoplasias, dependendo de sua aparência.
- Os *hamartomas* são crescimentos excessivos, porém localizados, de células e tecidos nativos do órgão onde ocorrem. Embora os elementos celulares sejam maduros e idênticos aos do restante do órgão, não reproduzem a arquitetura normal do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tecido ao redor. A linha que separa um hamartoma de uma neoplasia benigna, muitas vezes, é tênue, sendo interpretada de maneira variada. Hemangiomas, linfangiomas, rabdomiomas do coração e adenomas hepáticos são considerados hamartomas por alguns pesquisadores e, por outros, neoplasias verdadeiras.

Neoplasias Benignas

Essencialmente, qualquer neoplasia pode ser encontrada na faixa etária pediátrica, porém três – hemangiomas, linfangiomas e teratomas – merecem atenção especial aqui.

Os *hemangiomas* são a neoplasia mais comum da infância. Tanto o hemangioma cavernoso quanto o capilar podem ser encontrados (Cap. 10), embora o último geralmente seja mais celularizado do que em adultos, dando a falsa impressão de ser mais preocupante. Nas crianças, a maioria dos hemangiomas está na pele, especialmente na face e no couro cabeludo, onde produzem massas planas ou elevadas, de superfície irregular e coloração vermelho-azulada; as lesões maiores e mais planas são conhecidas como *manchas vinho-do-porto*. Os hemangiomas podem aumentar de tamanho conforme a criança vai crescendo, no entanto, em muitos casos, há regressão espontânea (Fig. 7.31). A imensa maioria dos hemangiomas superficiais não apresenta nenhuma preocupação que não a estética; raramente, podem ser a manifestação de um distúrbio hereditário associado a uma doença que afeta órgãos internos, como a síndrome de von Hippel-Lindau (Cap. 10). Um subgrupo de hemangiomas cavernosos do SNC pode ocorrer em um contexto familiar; as famílias acometidas possuem mutações em um dos três genes da *malformação cavernosa cerebral* (CCM).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 7.31 Hemangioma capilar congênito (A) ao nascimento e (B) aos 2 anos de idade, após regressão espontânea da lesão. (Cortesia do Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvânia.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os linfangiomas representam o equivalente linfático dos hemangiomas. O exame microscópico revela espaços císticos e cavernosos revestidos de células endoteliais e circundados por agregados linfáticos; os espaços geralmente contêm líquido claro. Podem ocorrer na pele, contudo, cabe ressaltar que também podem estar em regiões mais profundas de pescoço, axila, mediastino e retroperitônio. Embora sejam histologicamente benignos, eles tendem a crescer após o nascimento, podendo ser encontrados em estruturas de mediastino ou em troncos nervosos axilares.

Os teratomas podem surgir como lesões benignas císticas e bem diferenciadas (teratomas maduros), como lesões de potencial indeterminado (teratomas imaturos), ou como teratomas francamente malignos (normalmente em meio a um componente tumoral de outra linhagem celular, como o tumor do seio endodérmico). Dentre os teratomas, os sacroccígeos são mais comuns da infância, representando 40% ou mais dos casos (Fig. 7.32). Tendo em vista a sobreposição dos mecanismos por trás das malformações congênitas e da oncogênese, é interessante notar que aproximadamente 10% dos teratomas sacroccígeos estão associados a anomalias congênitas, especialmente defeitos das regiões de intestino posterior e cloacal, além de outros defeitos da linha média (p. ex., meningocele, espinha bífida), os quais acredita-se que não sejam resultantes das alterações locais do tumor. Aproximadamente 75% destes tumores são teratomas maduros com curso benigno, e cerca de 12% são malignos e letais (Cap. 18). Os demais são os teratomas imaturos, cujo potencial de malignidade correlaciona-se com a quantidade de elementos teciduais imaturos presentes. A maioria dos teratomas benignos é encontrada em bebês com 4 meses de idade ou menos, ao passo que as crianças com lesões malignas tendem a ser um pouco mais velhas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 7.32 Teratoma sacroccígeo. Observe o tamanho da lesão quando comparada com o do bebê.

Neoplasias Malignas

Os órgãos e sistemas mais comumente envolvidos com as neoplasias malignas na infância são o sistema hematopoético, o tecido neural e os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tecidos moles (Tabela 7.9). Esta distribuição contrasta fortemente com os adultos, em quem os tumores epiteliais de pulmão, coração, próstata e cólon são as formas mais comuns. As neoplasias malignas da infância diferem biológica e histologicamente das dos adultos. As principais diferenças são:

- A demonstração relativamente frequente de uma forte relação entre o desenvolvimento anormal (teratogênese) e a indução tumoral (oncogênese), sugerindo um defeito comum nas células-tronco.
- A prevalência de anormalidades genéticas ou de síndromes familiais que predispõem ao câncer.
- A tendência de malignidades fetais e neonatais regredirem espontaneamente ou de sofrerem "diferenciação" para elementos maduros.
- Melhores taxas de sobrevivência ou cura de muitos tumores infantis, de forma que, agora, grande parte da atenção está sendo direcionada para a minimização dos efeitos adversos tardios da quimioterapia e da radioterapia nos sobreviventes, incluindo-se o desenvolvimento de novas malignidades.

Tabela 7.9

Neoplasias Malignas Comuns da Infância

0 a 4 anos de idade	5 a 9 anos de idade	10 a 14 anos de idade
Leucemia Retinoblastoma Neuroblastoma Tumor de Wilms Hepatoblastoma Sarcoma de tecidos moles (especialmente rabdomiossarcoma) Teratomas Tumores do SNC	Leucemia Retinoblastoma Neuroblastoma Carcinoma hepatocelular Sarcoma de tecidos moles Tumor de Ewing Tumores de SNC Linfoma	Carcinoma hepatocelular Sarcoma de tecidos moles Sarcoma osteogênico Carcinoma de tireoide Doença de Hodgkin

SNC: Sistema nervoso central.

Muitas neoplasias malignas pediátricas são histologicamente características. Em geral, tendem a exibir uma aparência microscópica primitiva (*embrionária*) ao invés de uma aparência pleomórfico-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

anaplásica, e frequentemente apresentam características da organogênese específica do sítio de origem do tumor. **Devido à aparência histológica primitiva, muitos tumores da infância têm sido referidos, de forma geral, como tumores de células pequenas, redondas e azuis.** Esses tumores caracterizam-se pela presença de camadas de células com núcleos pequenos e redondos, sendo eles: neuroblastoma, linfoma, rabdomiossarcoma, sarcoma de Ewing (tumor neuroectodérmico periférico) e alguns casos de tumor de Wilms. Em geral, estão presentes características distintas que permitem a definição do diagnóstico definitivo somente na análise histológica, porém os estudos moleculares têm se mostrado cada vez mais úteis para a determinação tanto do diagnóstico quanto do prognóstico dos cânceres infantis. Dentre os tumores comuns, três – neuroblastoma, retinoblastoma e tumor de Wilms – são descritos aqui, para evidenciar as diferenças entre os tumores pediátricos e os de adultos.

Neuroblastoma

O termo *neuroblástico* inclui os tumores dos gânglios simpáticos e da medula da adrenal que se originam a partir de populações de células primordiais da crista neural destes locais; o neuroblastoma é o membro mais importante desta família. Trata-se da segunda neoplasia maligna sólida mais comum da infância, atrás somente dos tumores cerebrais, e é responsável por 7% a 10% de todas as neoplasias infantis, e por cerca de 50% das neoplasias malignas diagnosticadas na infância. Os neuroblastomas apresentam diversas características particulares na sua história natural, incluindo-se a regressão espontânea e a maturação induzida pelo tratamento. A maior parte ocorre espontaneamente, porém 1 a 2% são familiais, com transmissão autossômica dominante; nestes casos, as neoplasias podem envolver ambas as adrenais, ou até mesmo múltiplos sítios anatômicos primários. Mutações de linhagens germinativas no gene da cinase do linfoma anaplásico (*ALK*) têm sido ligadas à predisposição familiar ao neuroblastoma. Mutações de ganho de função somáticas do *ALK* também são observadas em 8% a 10% dos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

neuroblastomas esporádicos, e são marcadores para prognósticos mais sombrios. Atualmente, estão sendo realizados testes clínicos com inibidores contra a tirosina cinase ALK mutada.

Morfologia

Na infância, cerca de 40% dos neuroblastomas surgem na **medula da adrenal**. O restante pode ocorrer em qualquer localização da cadeia simpática, sendo as mais comuns a região paravertebral do abdome (25%) e o mediastino posterior (15%). Macroscopicamente, os neuroblastomas variam de tamanho desde pequenos nódulos clinicamente silenciosos (lesões *in situ*) até grandes massas que pesam mais de 1 kg. Os neuroblastomas *in situ* são relatados 40 vezes mais frequentemente do que tumores com sintomas clínicos. A grande maioria destas lesões silenciosas regride espontaneamente, deixando somente um foco de fibrose ou calcificação no adulto. Alguns neuroblastomas são bem delimitados por uma pseudocápsula fibrosa, enquanto outros são infiltrativos, invadem estruturas adjacentes, como os rins, a veia renal e a veia cava, e envolvem a aorta. O corte transversal mostra um tecido macio de coloração acinzentada, semelhante ao do cérebro. Os tumores maiores possuem áreas de necrose, áreas de amolecimento cístico e hemorragia.

Histologicamente, os neuroblastomas clássicos possuem células pequenas, de aparência primitiva, com núcleos hipercrômicos, citoplasma escasso e limites celulares mal-definidos, organizadas em camadas sólidas (Fig. 7.33A). Atividade mitótica, fragmentação nuclear ("cariorrexe") e pleomorfismo podem estar presentes em abundância. O fundo normalmente exibe um material fibrilar levemente eosinofílico (neurópilo), que corresponde aos processos neuríticos dos neuroblastos primitivos. Tipicamente, observam-se as **pseudorrosetas de Homer-Wright**, em que as células tumorais arranjam-se concentricamente ao redor de um espaço central preenchido por neurópilo (a ausência de uma luz central verdadeira requer a denominação "pseudo"). Outros achados úteis são: a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

detecção imuno-histoquímica de marcadores neurais, como a **enolase neurônio-específica**, e a demonstração, em estudos ultraestruturais, de pequenos grânulos citoplasmáticos secretores contendo catecolaminas e ligados à membrana.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

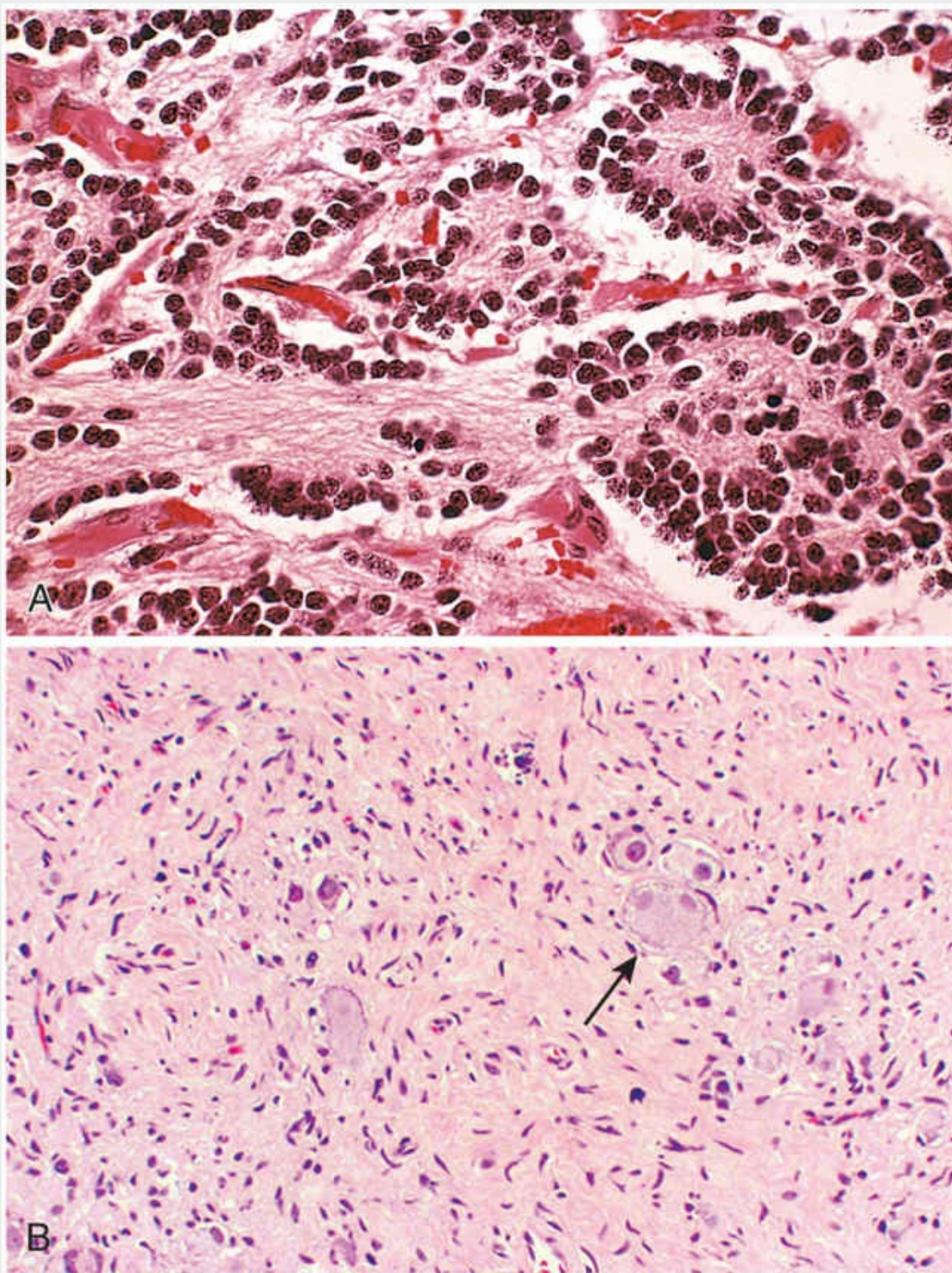



FIGURA 7.33 (A) Neuroblastoma. Este tumor é composto de pequenas células imersas em uma delicada matriz fibrilar (neurópilo). Uma pseudorroseta de Homer-Wright (células tumorais arranjadas concentricamente ao redor de um núcleo central de neurópilo) pode ser observada no canto superior direito. (B) Os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ganglioneuromas, originados a partir da maturação de neuroblastomas espontânea ou induzida por medicação, caracterizam-se pela presença de agrupamentos de grandes células ganglionares com núcleos vesiculares e citoplasma eosinofílico abundante *(seta)*. Células de Schwann fusiformes estão presentes no estroma de fundo.

Alguns tumores exibem sinais de **maturação**, seja espontânea ou induzida pelo tratamento. Células maiores, com citoplasma mais abundante e núcleos grandes e vesiculares com nucléolos proeminentes, representando **células ganglionares** em variados estágios de maturação, podem ser encontradas nestes tumores em meio aos neuroblastos primitivos **(ganglioneuroblastoma)**. As lesões que são ainda mais bem diferenciadas contêm maiores quantidades de células grandes que lembram células ganglionares maduras, sem a presença de neuroblastos residuais; estas neoplasias são denominadas ***ganglioneuromas*** (Fig. 7.33B). A maturação de neuroblastos para células ganglionares é geralmente acompanhada pelo surgimento de células de Schwann.

Curso Clínico e Prognóstico

O prognóstico é influenciado por inúmeros fatores, porém os mais importantes são o estadiamento do tumor e a idade do paciente.

- O *estadiamento dos neuroblastomas* (Tabela 7.10) tem grande importância na determinação do prognóstico. O estágio 4S (*special* – S) merece atenção especial, pois a perspectiva desses pacientes é excelente, apesar da disseminação da doença. Conforme observado na Tabela 7.10, o tumor primário seria classificado como estágio 1 ou 2, não fosse a presença de metástases, que são limitadas ao fígado, à pele e à medula óssea, sem envolvimento ósseo. Bebês com tumores 4S possuem prognóstico excelente com terapia mínima, e não é incomum que os tumores primários ou metastáticos sofram regressão espontânea. As bases biológicas para este comportamento favorável ainda não estão claras.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Infelizmente, a maioria das crianças (60%-80%) apresenta estágios 3 ou 4, e somente 20 a 40% apresentam neuroblastomas de estágios 1, 2A, 2B ou 4S.

- *A idade é outro determinante importante para o desfecho.* O prognóstico para crianças com menos de 18 meses é consideravelmente mais favorável do que para crianças mais velhas, mesmo com estágios semelhantes da doença. A maior parte das neoplasias é diagnosticada em crianças nos primeiros 18 meses de vida nos estágios 1, 2 ou 4S (categoria de "baixo" risco, na tabela 7.10); já as neoplasias nas crianças mais velhas se enquadram nas categorias de risco "intermediário" ou "alto".
- A *histologia* é uma variável prognóstica independente nos tumores neuroblásticos; a presença de estroma schwanniano e de diferenciação gangliocítica é indicativa de prognóstico favorável.
- A *amplificação do* oncogene *MYCN* tem profundo impacto sobre o prognóstico. O *MYCN* localiza-se no braço curto distal do cromossomo 2. A amplificação do *MYCN* está presente em cerca de 25% a 30% dos tumores primários, a maioria em doenças de estágio avançado; quanto maior o número de cópias, pior é o prognóstico. A amplificação do *MYCN* não se manifesta cariotipicamente no sítio residente 2p23-p24, e sim como minúsculos cromossomos duplos extracromossômicos, ou como regiões coradas homogeneamente em outros cromossomos (Fig. 7.34). **A amplificação do *MYCN* é, atualmente, a anormalidade genética utilizada na estratificação do risco para tumores neuroblásticos mais importante, de forma que, quando presente, categoriza o tumor em "alto risco", independentemente da idade ou do estágio.**
- A ploidia do DNA é outro fator prognóstico, e tumores hiperdiploides (com ganhos de cromossomos inteiros) possuem prognósticos mais favoráveis do que tumores quase diploides. Este último subgrupo, embora esteja mais próximo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

à diploidia em números absolutos, tende a possuir múltiplos rearranjos estruturais entre os cromossomos e dentro deles, que podem resultar em eventos moleculares adversos, como a amplificação do *MYCN*.

- Embora a idade, o estágio, o estado do *MYCN* e a ploidia sejam utilizados clinicamente para a determinação do prognóstico, muitas outras aberrações moleculares "experimentais" que podem atuar como auxiliares na determinação do prognóstico, ou como potenciais candidatas para terapia-alvo, foram identificadas. Por exemplo, a expressão do TrkA, que é um receptor de alta afinidade para o fator de crescimento de nervos, indicativo da diferenciação para a linhagem ganglionar simpática, está associada a um prognóstico favorável. De forma geral, além da amplificação do *MYCN* e de mutações do *ALK* (estas últimas em cerca de 10%), os neuroblastomas *de novo* apresentam poucas mutações *hotspot* (pontos quentes) recorrentes. No entanto, uma altíssima frequência de neuroblastomas recidivantes (>75%) possui mutações na via de sinalização da RAS- MAP cinase, sugerindo que os tumores recorrentes possam ser tratados com agentes terapêuticos direcionados especificamente contra estas vias oncogênicas.

Tabela 7.10

Sistema Internacional de Estadiamento de Neuroblastomas

Estágio 1	Tumor localizado e completamente ressecado, com ou sem doença residual microscópica; linfonodos representativos ipsilaterais não aderidos e negativos para tumor (os linfonodos aderidos ao tumor primário podem ser positivos para tumor)
Estágio 2A	Tumor localizado e com ressecção macroscopicamente incompleta; linfonodos representativos ipsilaterais não aderidos e microscopicamente negativos para tumor
Estágio 2B	Tumor localizado com ou sem ressecção macroscopicamente completa, linfonodos ipsilaterais não aderidos e positivos para tumor; linfonodos contralaterais aumentados e que são microscopicamente negativos para tumor
Estágio 3	Tumor unilateral não ressecável que infiltra a linha média, com ou sem envolvimento de linfonodo regional; ou tumor unilateral localizado e com envolvimento de linfonodo regional contralateral
Estágio 4	Qualquer tumor primário com disseminação para linfonodos distantes, osso, medula óssea, fígado, pele e/ou outros órgãos (exceto o definido para o estágio 4S)
Estágio 4S	Tumor primário localizado (conforme definido para os estágios 1, 2A ou 2B) com disseminação limitada a pele, fígado e/ou medula óssea (<10% das células nucleadas são constituídas de células neoplásicas; >10% de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

	envolvimento de medula óssea é considerado estágio 4); o estágio 4S limita-se a bebês com menos de 1 ano de idade

Adaptado de Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al.: Revisions of the international neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment, *J Clin Oncol* 11:1466, 1993.

S, especial.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

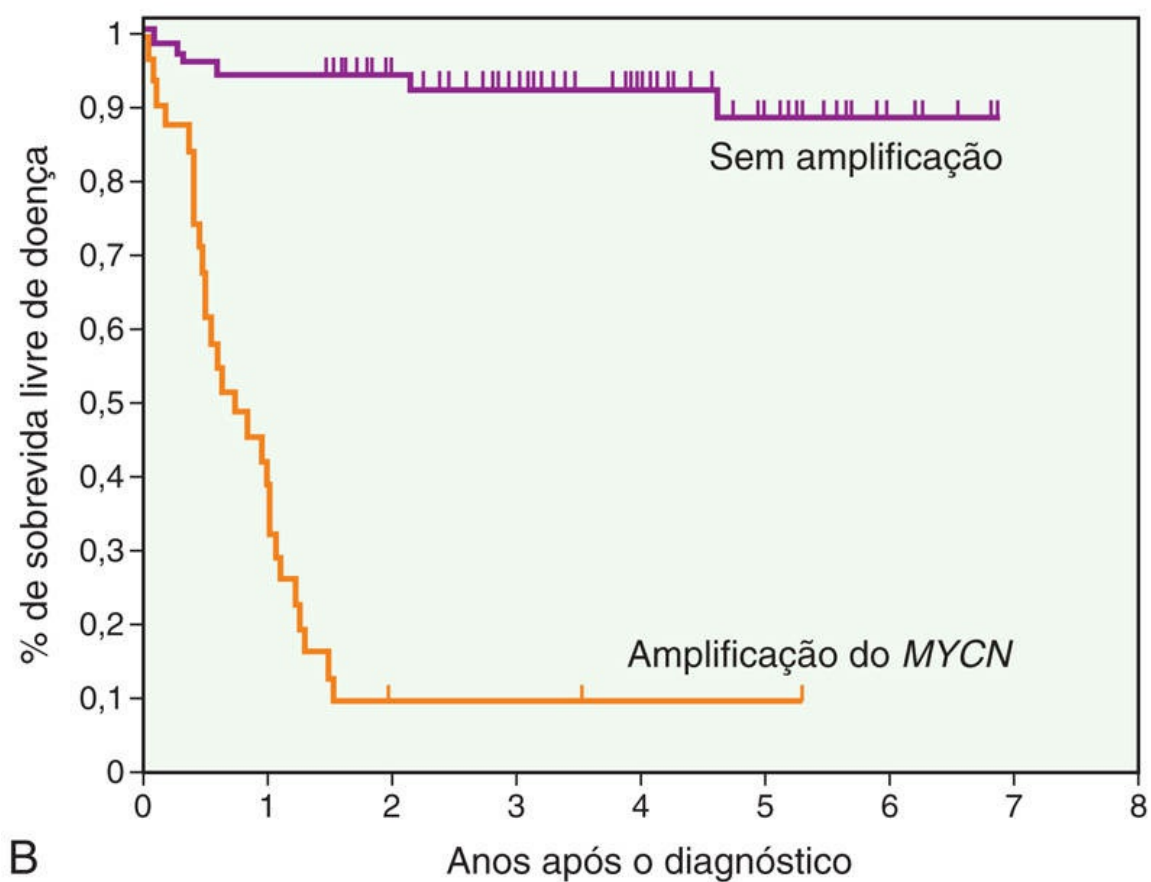
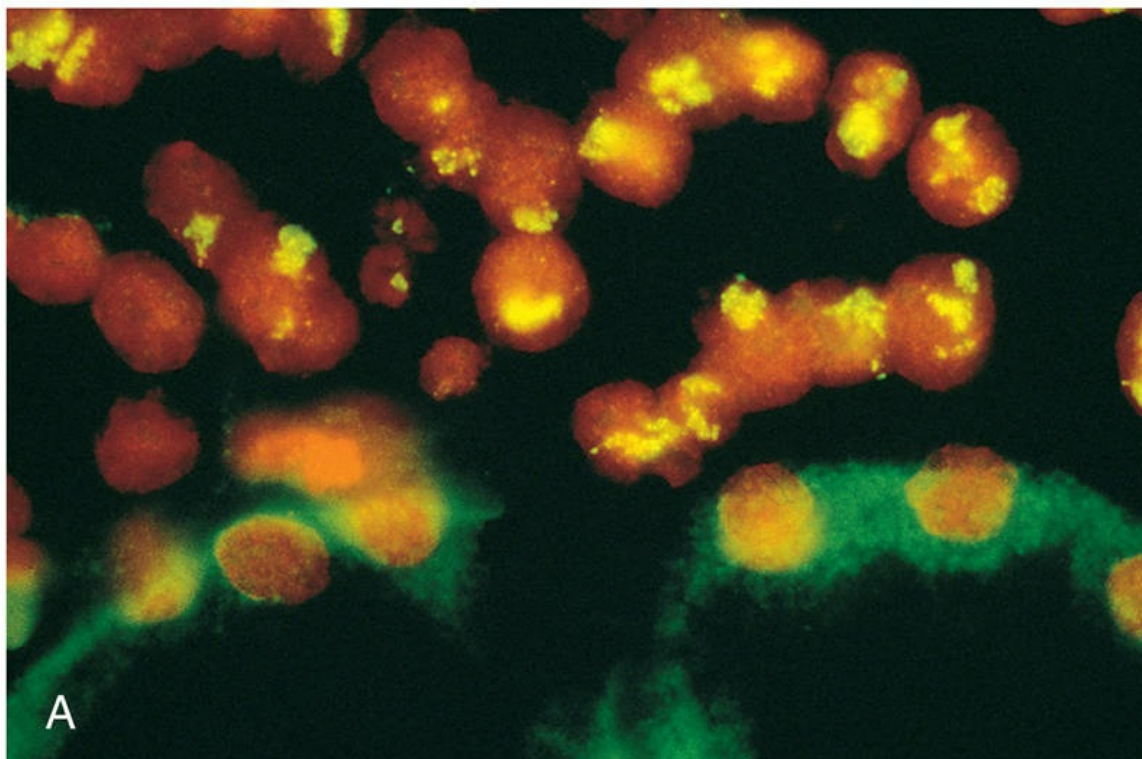



FIGURA 7.34 (A) FISH utilizando uma sonda cosmídeo marcada por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fluoresceína para *N-myc* em um corte de tecido contendo um neuroblastoma aderido ao rim. Observe as células do neuroblastoma na metade superior da imagem com grandes áreas de marcação *(amarelo-verde)*; isso corresponde ao *N-MYC* amplificado sob a forma de regiões homogeneamente marcadas. As células epiteliais tubulares renais na metade inferior da imagem não mostram marcação nuclear e mostram marcação citoplasmática de fundo *(verde).* (B) Uma curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para bebês com menos de 1 ano de idade com neuroblastoma metastático. A sobrevida de 3 anos livre de doença dos bebês cujos tumores não possuíam a amplificação do *MYCN* foi de 93%, ao passo que aqueles com tumores que apresentavam amplificação do *MYCN* tiveram taxa de sobrevida livre de doença de somente 10%. (A. Cortesia do Dr. Timothy Triche, Children's Hospital, Los Angeles, Califórnia. B. Reproduzido com a permissão de Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma, *Nat Rev Cancer* 3:203-216, 2003.)

As crianças com menos de 2 anos de idade com neuroblastomas geralmente apresentam o abdome protuberante, decorrente de uma massa abdominal, além de febre e perda de peso. Nas crianças mais velhas, os neuroblastomas podem permanecer despercebidos até que metástases causem hepatomegalia, ascite e dor óssea. Os neuroblastomas podem metastatizar amplamente através dos sistemas hematogênico e linfático, especialmente para fígado, pulmões, ossos e medula óssea. Nos recém-nascidos, os neuroblastomas disseminados podem apresentar múltiplas metástases cutâneas com uma descoloração azul profunda da pele (originando o lastimável apelido de "bebê bolinho de mirtilo [*blueberry muffin baby*]"). Cerca de 90% dos neuroblastomas produzem catecolaminas (semelhantes às catecolaminas associadas aos feocromocitomas), independentemente da localização, sendo uma importante característica diagnóstica (ou seja, há níveis sanguíneos elevados de catecolaminas e níveis urinários elevados dos metabólitos das catecolaminas, como o ácido vanilmandélico [VMA] e o ácido homovanílico [HVA]). Apesar desta produção de catecolaminas, a hipertensão é bem menos frequente nestas neoplasias do que nos feocromocitomas (Cap. 20).

Resumo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neuroblastoma

- Os neuroblastomas e os tumores relacionados originam-se a partir de células derivadas da crista neural nos gânglios simpáticos e na medula da adrenal.
- Os neuroblastomas são indiferenciados, ao passo que os ganglioneuroblastomas e os ganglioneuromas apresentam evidências de diferenciação (estroma schwanniano e células ganglionares). As pseudorrosetas de Homer-Wright são características dos neuroblastomas.
- A idade, o estágio e a amplificação e ploidia do *MYCN* são os achados prognósticos mais importantes; as crianças com menos de 18 meses de idade geralmente possuem prognóstico melhor do que as com mais de 18 meses; já nas crianças com tumores de estágios mais altos ou com amplificação do *MYCN*, o prognóstico é pior. Uma grande proporção de neuroblastomas recidivantes possui mutações na via da RAS-MAP cinase.
- Os neuroblastomas secretam catecolaminas, cujos metabólitos (VMA/HVA) podem ser utilizados na triagem de pacientes.

Retinoblastoma

O retinoblastoma é a neoplasia maligna intraocular mais comum das crianças. A genética molecular do retinoblastoma foi discutida anteriormente (Cap. 6). Aproximadamente 40% dos tumores estão associados a uma mutação na linhagem germinativa no gene *RB*, sendo, portanto, hereditários. Os demais 60% dos tumores surgem esporadicamente, e estes possuem mutações somáticas no gene *RB*. Os casos familiais estão tipicamente associados ao desenvolvimento de múltiplos tumores bilaterais, embora possam ser localizados e unilaterais. Todos os tumores esporádicos e não herdados são unilaterais e localizados. Os pacientes com retinoblastoma familiar também apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de osteossarcoma ou outros tumores de tecidos moles.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Os retinoblastomas tendem a formar massas nodulares, geralmente na retina posterior, frequentemente com semeaduras satélites (Fig. 7.35A). Ao exame microscópico, são observadas áreas indiferenciadas compostas de células redondas e pequenas, com núcleos aumentados e hipercromáticos, e com o citoplasma reduzido, lembrando retinoblastos indiferenciados.

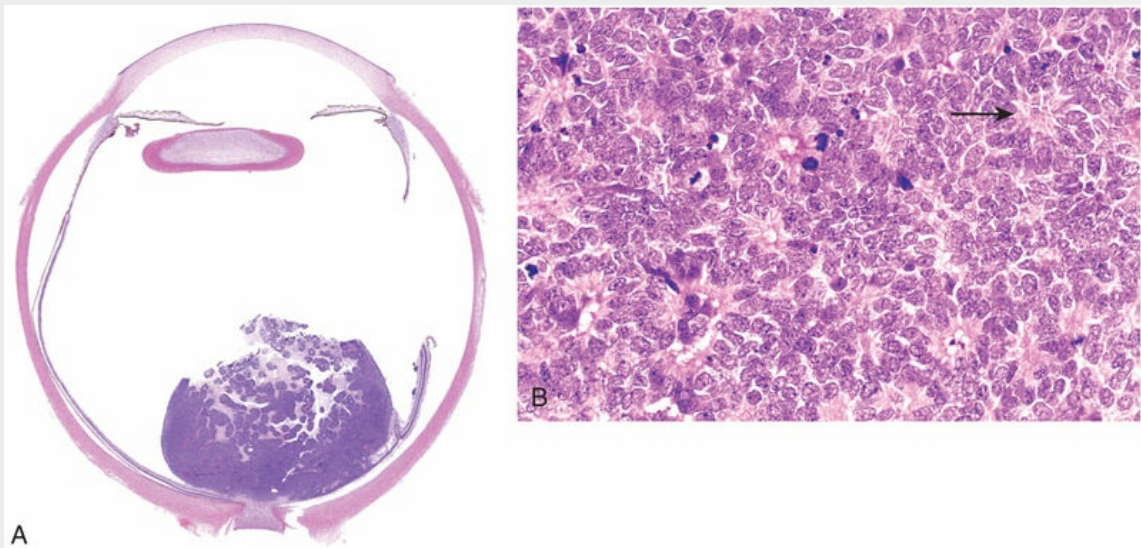



FIGURA 7.35 Retinoblastoma. (A) Observa-se um tumor pobremente coeso na retina, adjacente ao nervo óptico. (B) Imagem em maior aumento evidenciando as rosetas de Flexner-Wintersteiner *(seta)* e numerosas figuras mitóticas.

Pode haver estruturas diferenciadas em muitos retinoblastomas, as mais características das quais são as **rosetas de Flexner-Wintersteiner** (Fig. 7.35B). Estas estruturas consistem em aglomerados de células cuboidais ou colunares curtas arranjadas ao redor de uma luz central (em contraste com as pseudorrosetas do neuroblastoma, que não possuem luz central). Os núcleos são deslocados para fora da luz, a qual, à microscopia óptica, aparenta possuir uma membrana limitante semelhante à membrana de revestimento externo da retina.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As células tumorais podem se disseminar para além do olho, através do nervo óptico ou do espaço subaracnoide. Os sítios mais comuns de metástases distantes são o SNC, o crânio, os ossos distais e os linfonodos.

Características Clínicas

As características clínicas de apresentação são visão deficiente, estrabismo, tonalidade esbranquiçada da pupila ("reflexo do olho de gato") e dor e sensibilidade nos olhos. A idade média à apresentação é de 2 anos, embora o tumor possa estar presente ao nascimento. Se não forem tratados, os tumores podem ser fatais; no entanto, quando tratados com quimioterapia, radioterapia e enucleação (em tumores localmente avançados), a sobrevivência prevalece. Conforme observado anteriormente, alguns tumores regridem espontaneamente, e pacientes com retinoblastoma familiar possuem risco aumentado para o desenvolvimento de osteossarcoma ou outros tumores de tecidos moles.

Tumor de Wilms

O tumor de Wilms, ou nefroblastoma, é o tumor renal primário mais comum em crianças, com a maior parte dos casos ocorrendo em crianças entre 2 e 5 anos de idade. Este tumor exemplifica diversos conceitos importantes dos tumores infantis: a relação entre malformações congênitas e o maior risco de desenvolvimento de tumores; a semelhança histológica entre o tumor e o órgão em desenvolvimento; e, finalmente, o notável sucesso no tratamento de tumores infantis. Cada um destes conceitos está apresentado na discussão a seguir.

Três grupos de malformações congênitas estão associados ao aumento do risco para o desenvolvimento do tumor de Wilms. *São elas: a síndrome de WAGR (de tumor de Wilms, aniridia, anormalidades genitais e retardo mental); a síndrome de Denys-Drash (DDS) e a síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS).* Dentre os pacientes com a *síndrome de WAGR*, aproximadamente um em cada três desenvolve este tumor. Já

******ebook converter DEMO Watermarks*******

os pacientes com a *"síndrome de Denys-Drash" (DDS)* têm risco ainda maior de apresentarem o tumor de Wilms (90%). Os pacientes com a síndrome de WAGR, como as letras do nome indicam, apresentam o tumor de Wilms, aniridia, anormalidades genitais e retardo mental. A DDS carcateriza-se pela disgenesia gonadal e início precoce de nefropatia, levando à insuficiência renal. Ambas as condições estão associadas a anormalidades do gene do tumor de Wilms 1 *(WT1)*, localizado no cromossomo 11p13. A natureza das aberrações genéticas, no entanto, varia. Os pacientes com a síndrome de WAGR demonstram falta de material genético (deleções) do *WT1*, ao passo que indivíduos com DDS apresentam uma mutação negativa dominante de inativação em *WT1*, que interfere na função da proteína WT1 normal produzida a partir do outro alelo de *WT1*. O gene *WT1* é crítico para o desenvolvimento renal e gonadal normal; portanto, não causa estranheza o fato de que a inativação constitucional de uma cópia deste gene gere anormalidades geniturinárias nos seres humanos.

Um terceiro grupo de pacientes, aqueles com a *síndrome de Beckwith-Wiedemann* (BWS), também possui risco aumentado para o desenvolvimento do tumor de Wilms. Estes pacientes exibem aumento de tamanho de órgãos corporais individuais (p. ex., língua, rins ou fígado) ou de segmentos inteiros do corpo (hemi-hipertrofia); o aumento das células do córtex da adrenal (citomegalia adrenal) é um achado microscópico característico. A BWS é um exemplo de distúrbio de *imprinting* genômico (ver anteriormente). O *locus* genético envolvido nestes pacientes é a banda p15.5 do cromossomo 11, distal ao *locus* do WT1. Embora este *locus* seja denominado "WT2", correspondente ao *locus* de um segundo tumor de Wilms, o gene envolvido ainda não foi descoberto. Esta região contém, pelo menos, 10 genes que são normalmente expressos a partir de apenas um dos dois alelos dos progenitores, com silenciamento transcricional do outro homólogo parental, por meio da metilação da região promotora, localizada mais acima, no sítio de início da transcrição. De todos os genes candidatos ao "WT2", as anormalidades de *imprinting* do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (*IGF-2*) possuem a maior

******ebook converter DEMO Watermarks*******

relação com a predisposição ao tumor em indivíduos com a BWS. O *IGF2* é expresso, geralmente, somente a partir do alelo paterno, ao passo que o alelo materno sofre *imprinting*. Em alguns tumores de Wilms, a perda do *imprinting* (reexpressão do *IGF2* pelo alelo materno) pode ser identificada, levando à superexpressão da proteína IGF2, o que é considerado causa tanto do aumento de tamanho de órgãos quanto da tumorigênese. Portanto, essas associações sugerem que, em alguns casos, malformações e tumores congênitos representam manifestações relacionadas de lesões genéticas que afetam um único gene ou genes estreitamente ligados. Além dos tumores de Wilms, os pacientes com BWS também possuem maiores riscos para o desenvolvimento de hepatoblastoma, tumores adrenocorticais, rabdomiossarcomas e tumores pancreáticos.

Diferentemente do que ocorre com os tumores de Wilms sindrômicos, as anormalidades moleculares por trás dos tumores esporádicos (não sindrômicos), que compõem 90% dos casos totais nas crianças, foram esclarecidas apenas recentemente. Algumas estão relacionadas com achados histológicos específicos (descritos a seguir). Por exemplo, mutações de ganho de função do gene que codifica a β-catenina (Cap. 6) foram encontradas em aproximadamente 10% dos tumores de Wilms esporádicos. Outras mutações recorrentes acontecem em genes que codificam proteínas envolvidas no processamento de microRNA (*DROSHA, DGCR8* e *DICER1*); estas estão presentes em 15% a 20% dos tumores de Wilms com histologia predominantemente blastemal (ver a seguir). Foi postulado que aberrações no processamento do microRNA levam à redução dos níveis de muitos microRNAs maduros, especialmente os da família miR-200, que está envolvida com a "transformação de mesenquimal para epitelial" durante a morfogênese renal. A falta de transformação mesenquimal - epitelial tende a levar à formação de "restos" blastemais no rim (ver adiante), que estão envolvidos com os tumores de Wilms. Por fim, os tumores com mutações do *TP53* estão associados a um prognóstico extremamente sombrio e, com frequência, apresentam aspecto histológico anaplásico distinto, conforme descrito a seguir.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

O tumor de Wilms é, em geral, uma massa solitária grande e bem circunscrita, embora 10% dos casos sejam bilaterais ou multicêntricos no momento do diagnóstico. Ao corte, o tumor é macio, homogêneo, de cor bege a cinza, exibindo focos esporádicos de hemorragia, degeneração cística e necrose (Fig. 7.36).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

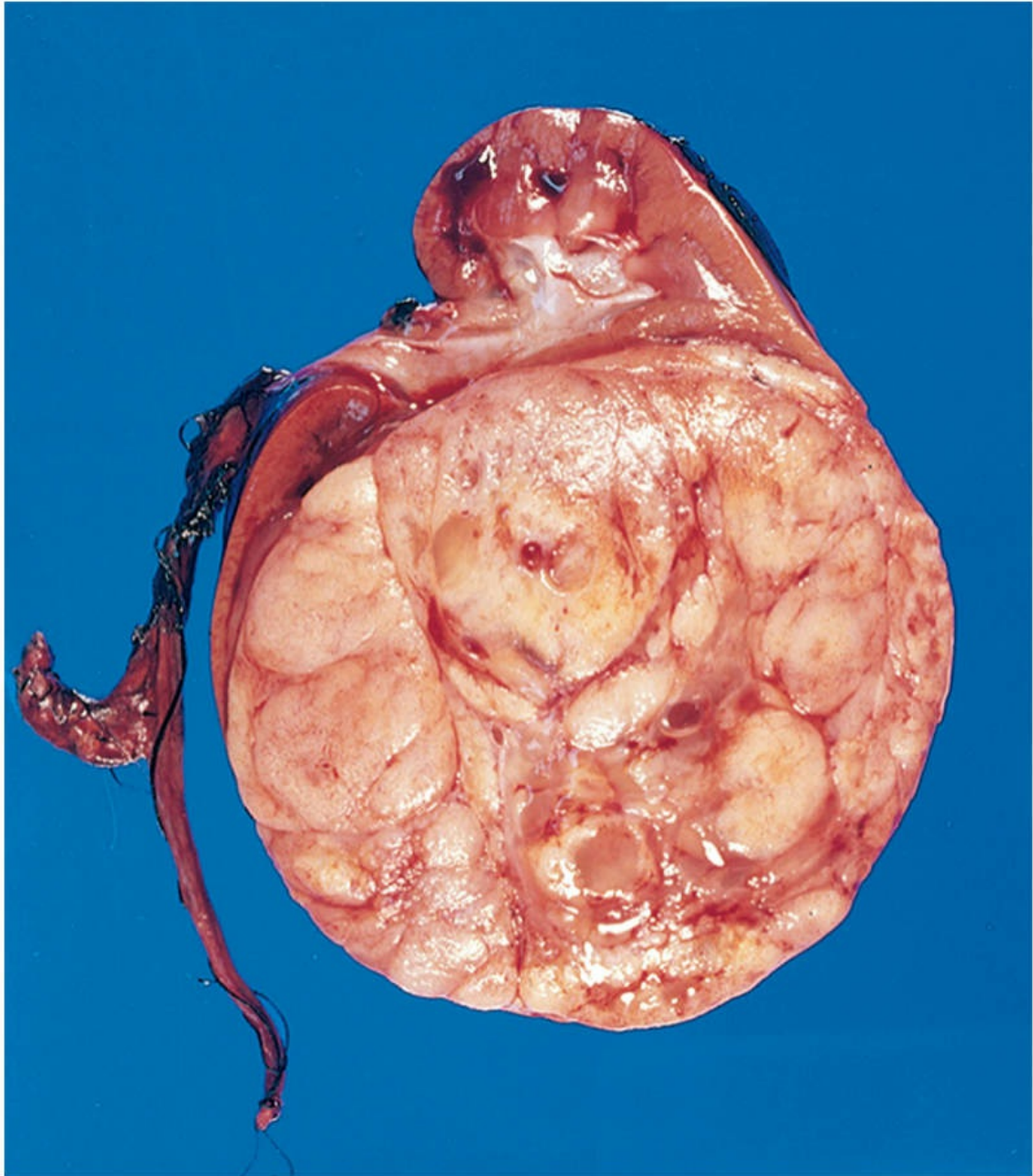



FIGURA 7.36 Tumor de Wilms no polo inferior do rim com as margens caracteristicamente bem-circunscritas e com coloração pardo-acinzentada.

Ao exame microscópico, os tumores de Wilms caracterizam-se por perceptíveis tentativas de retomada de diferentes estágios da nefrogênese. A clássica **combinação trifásica** dos tipos celulares blastemal, estromal e epitelial é observada na maioria das lesões, embora o percentual de cada componente seja variável (Fig. 7.37A).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Camadas de células azuis pequenas, com poucas características específicas, caracterizam o **componente blastemal**. A "diferenciação" epitelial geralmente apresenta a forma de **túbulos ou glomérulos abortivos**. As células estromais são de natureza, geralmente, fibrocítica ou mixoide, embora a "diferenciação" em músculo esquelético não seja incomum. Aproximadamente 5% dos tumores contêm focos de **anaplasia** (células com núcleos grandes, hipercromáticos e pleomórficos, e mitoses atípicas) (Fig. 7.37B). A presença de anaplasia está correlacionada com a presença de mutações do *TP53* adquiridas e com a resistência à quimioterapia. O padrão de distribuição das células anaplásicas no tumor primário (focal ou difuso) tem importantes implicações para o prognóstico (ver adiante).

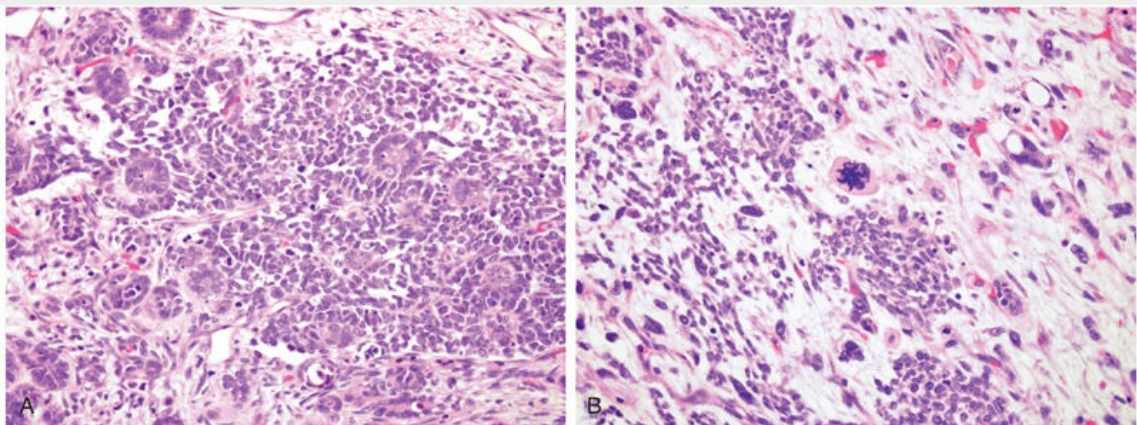



FIGURA 7.37 (A) Tumor de Wilms com células azuis fortemente compactadas, consistentes com o componente blastemal e túbulos primitivos interespaçados, representando o componente epitelial. (B) A anaplasia focal estava presente em outras áreas no tumor de Wilms, sendo caracterizada por células com núcleos hipercromáticos e pleomórficos, e mitose atípica (no centro do campo). O predomínio da morfologia blastemal e a ocorrência de anaplasia difusa estão associados a lesões moleculares específicas (ver o texto).

Os **restos nefrogênicos** são supostas lesões precursoras de tumores de Wilms e estão, por vezes, presentes no parênquima renal adjacente ao tumor. Os restos nefrogênicos apresentam um largo espectro de aspectos histológicos, desde massas expansivas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que lembram tumores de Wilms (restos hiperplásicos) a restos escleróticos que consistem, predominantemente, em tecido fibroso com ocasionais túbulos ou glomérulos imaturos misturados. É importante documentar a presença de restos nefrogênicos no espécime ressecado, pois estes pacientes apresentam maiores riscos de desenvolvimento de tumor de Wilms no rim contralateral.

Curso Clínico

Os pacientes apresentam, tipicamente, uma massa abdominal palpável, que pode se estender pela linha média até alcançar a pelve. Menos frequentemente, pode haver febre e dor abdominal, hematúria ou, ocasionalmente, obstrução intestinal devido à pressão exercida pelo tumor. O prognóstico para o tumor de Wilms é muito bom, de uma forma geral, com excelentes resultados a partir da combinação de nefrectomia com quimioterapia. A anaplasia é um prenúncio de um prognóstico sombrio, mas somente quando for difusa. Caso a anaplasia seja focal e restrita ao espécime ressecado na nefrectomia, o desfecho não difere daquele dos tumores sem evidência de anaplasia.

Resumo

Tumor de wilms

- O tumor de Wilms é a neoplasia renal mais comum da infância.
- Os pacientes com três síndromes possuem maiores riscos para o desenvolvimento de tumores de Wilms: síndromes de Denys-Drash, Beckwith-Wiedemann, e WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anormalidades genitais e retardo mental).
- A síndrome de WAGR e a DDS estão associadas à inativação do *WT1*, ao passo que a BWS surge a partir de anormalidades de *imprinting* no *locus* de *WT2*, especialmente aquelas envolvendo o gene *IGF2*.
- Os componentes morfológicos do tumor de Wilms incluem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

elementos blastemais (células azuis pequenas e redondas), epiteliais e estromais.

- Restos nefrogênicos são lesões precursoras de tumores de Wilms.

Diagnóstico molecular de distúrbios mendelianos e complexos

Na era que antecedeu a disponibilidade imediata de ensaios moleculares diagnósticos, determinar o diagnóstico de um distúrbio genético dependia da identificação dos produtos anormais de genes (p. ex., hemoglobina mutante ou metabólitos anormais) ou de seus efeitos clínicos, como retardo metal (p. ex., na PKU). Desde então, diversos fatores permitiram a rápida expansão do diagnóstico molecular, desde o campo da pesquisa até uma presença quase universal em laboratórios de patologia acadêmicos e comerciais. Dentre eles, incluem-se (1) o sequenciamento do genoma humano e a distribuição destes dados para bancos de dados abertos ao público; (2) a fácil disponibilidade de inúmeros *kits* de reação em cadeia da polimerase (PCR) feitos sob medida para a identificação de distúrbios genéticos específicos; (3) a disponibilidade de *microarrays* (microarranjos) ("*chips* gênicos") de alta resolução capazes de analisar tanto DNA quanto RNA em uma escala genômica, utilizando uma única plataforma; e, por fim, (4) o surgimento de tecnologias de sequenciamento de nova geração automatizadas e de alto rendimento *("NextGen")*. Os dois últimos avanços têm sido úteis principalmente no contexto de novas pesquisas para o esclarecimento das bases genéticas dos distúrbios mendelianos e complexos. Embora uma discussão detalhada acerca do diagnóstico molecular fuja do escopo deste livro, algumas abordagens, dentre as mais conhecidas, estão destacadas nos parágrafos a seguir. Independentemente da técnica utilizada, a aberração genética avaliada pode se encontrar na linhagem germinativa (ou seja, presente em toda e qualquer célula do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

indivíduo afetado, como ocorre na mutação do *CFTR* em um paciente com FC), ou na somática (ou seja, está restrita a uma lesão específica ou a um tipo tecidual específico, como ocorre na amplificação do *MYCN* nas células do neuroblastoma). Esta consideração determina a natureza da amostra (p. ex., linfócitos de sangue periférico [PBLs], saliva, tecido tumoral) a ser utilizada no ensaio.

Indicações para a Investigação Genética

Em geral, as indicações para a análise genética podem ser divididas em condições herdadas e condições adquiridas. Em relação às condições herdadas, os testes genéticos podem ser oferecidos nos estágios tanto pré quanto pós-natal. Podem envolver citogenética convencional, FISH, diagnóstico molecular ou uma combinação destas técnicas.

A investigação genética pré-natal deve ser oferecida a todos os pacientes cuja progênie tem algum risco de ser geneticamente anormal. Pode ser realizada em células obtidas a partir da amniocentese, em material de biópsia das vilosidades coriônicas ou da técnica cada vez mais utilizada, de "biópsias líquidas" de sangue materno, juntamente com sequenciamento de nova geração. Algumas das indicações mais importantes são as seguintes:

- Idade materna avançada (acima dos 34 anos), que está associada a maiores riscos de trissomias.
- Condição de portador confirmada para translocação recíproca balanceada, translocação robertsoniana ou inversão (nestes casos, os gametas podem estar desbalanceados, então a progênie possui risco de desenvolver distúrbios cromossômicos).
- Anormalidades fetais observadas na ultrassonografia ou resultados anormais em exames hematológicos maternos de rotina.
- Anormalidade cromossômica ou distúrbio mendeliano acometendo um filho anterior.
- A determinação do gênero do feto quando o paciente ou o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

parceiro é um portador confirmado de um distúrbio genético ligado ao X.

A investigação genética pós-natal é geralmente realizada em linfócitos de sangue periférico. As indicações são as seguintes:

- Múltiplas anormalidades congênitas.
- Suspeita de uma síndrome metabólica.
- Retardo mental e/ou atraso no desenvolvimento sem explicação.
- Suspeita de aneuploidia (p. ex., características da síndrome de Down) ou outra anormalidade cromossômica sindrômica (p. ex., deleções, inversões).
- Suspeita de doença monogênica, tenha sido ela previamente descrita ou não.

As alterações genéticas adquiridas, como as mutações somáticas no câncer, estão cada vez mais sendo o objeto de pesquisas em laboratórios de diagnóstico molecular, especialmente com o advento das terapias-alvo. Embora os testes para genes únicos (mutações do *EGFR* ou do *BRAF*, amplificação do *HER2*) venham sendo utilizados há um bom tempo para esclarecer decisões terapêuticas, o advento de técnicas de sequenciamento de nova geração economicamente viáveis permite que, agora, abordem-se grandes números de genes codificantes (frequentemente na casa das centenas), bem como translocações relevantes ao câncer, em um único ensaio. A equipe clínica geralmente recebe um "relatório genômico" acerca do câncer do paciente, incluindo recomendações para um tratamento molecularmente direcionado. Outro alvo importante do diagnóstico molecular tem sido a rápida identificação de doenças infecciosas, como em suspeitas de tuberculose ou de patógenos virulentos, como o Ebola, por meio do uso de abordagens baseadas em DNA. Em geral, essas abordagens têm reduzido o tempo necessário para o diagnóstico, passando de semanas a poucos dias. Além da identificação de patógenos *de novo*, os laboratórios de diagnóstico

******ebook converter DEMO Watermarks*******

molecular também podem contribuir na identificação de resistência ao tratamento (p. ex., mutações adquiridas pelos vírus da influenza que os tornam resistentes aos antivirais) e para o monitoramento da eficácia de tratamentos pelo uso de ensaios para a verificação de “carga viral” no sangue. Parâmetros semelhantes (avaliação da eficácia da terapia e surgimento de resistência) também têm sido utilizados amplamente em pacientes com câncer.

Devido aos rápidos avanços no diagnóstico molecular, termos como “terapia personalizada” e “medicina de precisão” têm sido cada vez mais utilizados para a indicação de tratamentos personalizados, voltados para as necessidades do paciente de maneira individualizada. Espera-se que essas expectativas sejam correspondidas no futuro próximo. A seguir, discutiremos algumas das abordagens mais comuns utilizadas pelos laboratórios de diagnóstico molecular para a avaliação de condições herdadas e adquiridas.

Diagnóstico Molecular de Anormalidades de Número de Cópias

Conforme discutido neste capítulo, várias doenças podem ocorrer como resultado de anormalidades de número de cópias, acometendo o cromossomo inteiro (trissomia do 21), segmentos de cromossomos (síndrome da deleção 22q11) ou deleções intragênicas submicroscópicas (síndrome de WAGR). A análise cariotípica dos cromossomos por bandeamento G continua sendo a abordagem clássica para a identificação de alterações a nível cromossômico; entretanto, como se pode esperar, a resolução desta técnica é significativamente baixa. Para a identificação de alterações subcromossômicas, tanto a análise direcionada para regiões cromossômicas por FISH quanto abordagens genômicas globais, como a hibridização genômica comparativa (CGH), são frequentemente utilizadas.

Hibridização in Situ por Fluorescência

A FISH utiliza sondas de DNA que reconhecem sequências específicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de regiões cromossômicas de mais de 100 quilobases em tamanho, definindo, assim, o limite de resolução desta técnica para a identificação de alterações cromossômicas. Estas sondas são marcadas com corantes fluorescentes, sendo, em seguida, aplicadas à metáfase com cromossomos dispersos ou núcleos interfásicos. A sonda hibridiza à sua sequência complementar no cromossomo, marcando, assim, a região cromossômica específica que pode, então, ser visualizada através de um microscópio de fluorescência. A capacidade de a FISH dispensar a necessidade de células em divisão é fundamental quando há necessidade de um diagnóstico rápido (p. ex., um bebê extremamente doente com suspeita de algum distúrbio genético subjacente). Esta análise pode ser realizada em amostras pré-natais (p. ex., células obtidas a partir de amniocentese, biópsia de vilosidades coriônicas ou sangue de cordão umbilical), linfócitos de sangue periférico e até mesmo de cortes teciduais de arquivo. A FISH é utilizada para a detecção de anormalidades cromossômicas numéricas (aneuploidia) (Fig. 7.38A), microdeleções sutis (Fig. 7.38B), translocações complexas não identificáveis pela cariotipagem de rotina e amplificação de genes (p. ex., amplificação do *MYCN* em neuroblastomas).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

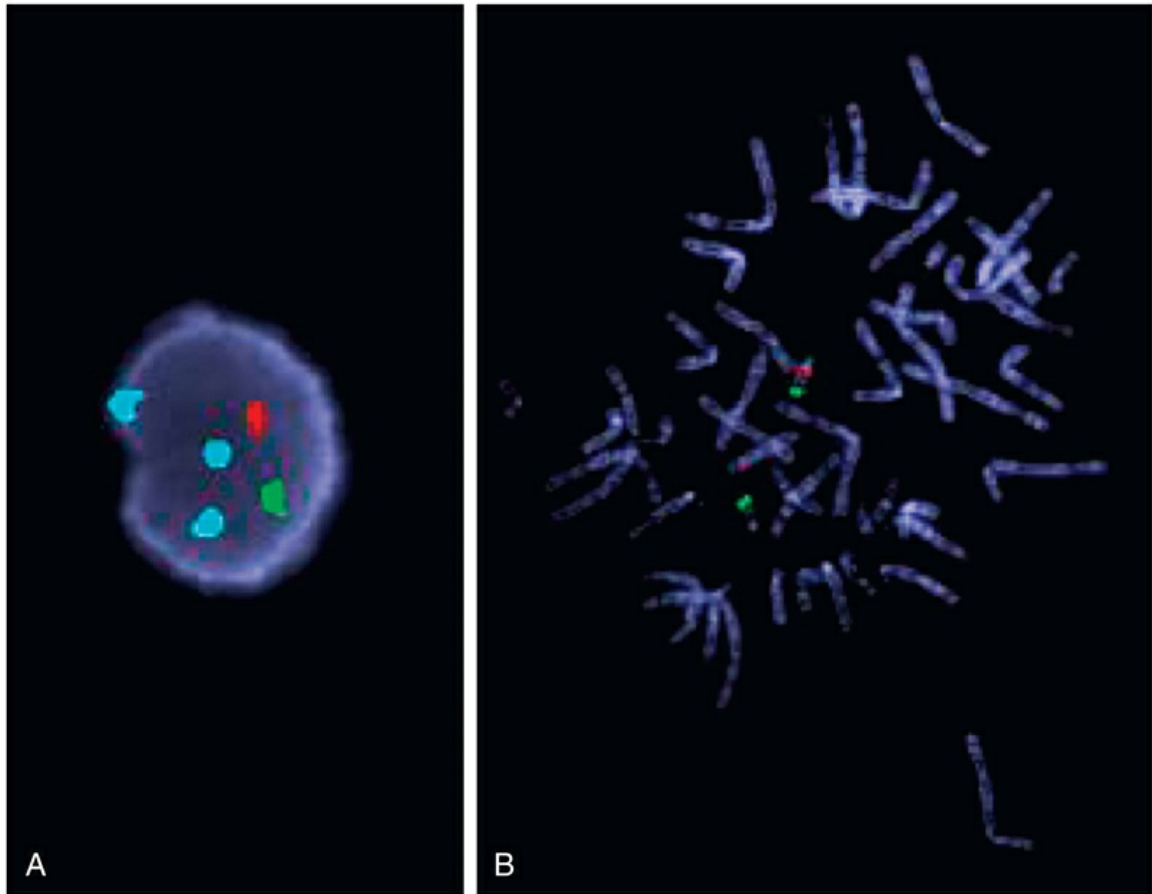



FIGURA 7.38 FISH. (A) Núcleo interfásico de um paciente masculino com suspeita de trissomia do 18. Três sondas fluorescentes diferentes foram utilizadas em um "coquetel de FISH"; a sonda verde hibridiza com o centrômero do cromossomo X *(uma cópia)*, a sonda vermelha hibridiza com o centrômero do cromossomo Y *(uma cópia)* e a sonda verde-água hibridiza com o centrômero do cromossomo 18 *(três cópias)*. (B) Metáfase de cromossomos dispersos em que duas sondas fluorescentes foram utilizadas: uma hibridizada com a região 22q13 do cromossomo *(verde)* e a outra hibridizada com a região 22q11.2 do cromossomo *(vermelho)*. Há dois sinais de 22q13. Um dos dois cromossomos não é marcado pela sonda 22q11.2, indicando uma microdeleção nesta região. Esta anormalidade leva à síndrome da deleção do 22q11.2 (síndrome de DiGeorge). (Cortesia da Dra. Nancy R. Scheider e de Jeff Doolittle, Cytogenetics Laboratory, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

Hibridização Genômica Baseada em Arranjos

A FISH requer conhecimento prévio de uma ou mais regiões cromossômicas específicas com suspeita de alteração na amostra a ser

******ebook converter DEMO Watermarks*******

testada. No entanto, as anormalidades genômicas também podem ser detectadas sem a necessidade de conhecimento prévio, por meio do uso da tecnologia de *microarray* (microarranjos) para a realização de uma pesquisa genômica global. As plataformas de primeira geração foram desenhadas para a hibridização genômica comparativa (CGH), ao passo que as plataformas mais recentes incorporam abordagens de genotipagem de polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP), trazendo inúmeros benefícios.

Na hibridização genômica comparativa baseada em arranjos (aCGH), o DNA a ser testado e um DNA de referência (normal) são marcados com dois corantes fluorescentes diferentes nas cores vermelha e verde, respectivamente. As amostras marcadas de maneira diferente são, então, co-hibridizadas em um arranjo contendo sondas de DNA que percorrem o genoma humano em intervalos regularmente espaçados, e que geralmente incluem todos os 22 autossomos e os cromossomos sexuais. Em cada local de sonda cromossômica, a ligação do DNA marcado a partir das duas amostras é comparada. Caso as duas amostras sejam iguais (ou seja, a amostra-teste é diploide), todos os pontos no arranjo emanarão fluorescência em amarelo (como resultado da mistura equivalente dos corantes verde e vermelho). Por outro lado, se houver deleção ou duplicação, mesmo que focais, os pontos das sondas correspondentes apresentarão inclinação para o verde ou para o vermelho (dependendo se houve perda ou ganho de material), permitindo determinações altamente precisas de variações de número de cópias através de todo o genoma.

Os tipos mais recentes de "*chips* de SNP" baseiam-se em um conceito semelhante, porém as sondas são desenhadas para a identificação de sítios de SNP por todo o genoma, o que os torna mais vantajosos que a CGH. Conforme discutido no Capítulo 1, os SNPs são o tipo de polimorfismo de DNA mais comum, ocorrendo aproximadamente a cada 1.000 nucleotídeos no genoma (p. ex., em éxons, íntrons e sequências regulatórias). Portanto, os SNPs servem tanto como marcos físicos dentro do genoma quanto como marcadores genéticos cuja transmissão pode ser acompanhada de pais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para filhos. Existem inúmeras plataformas de testes que permitem que os SNPs sejam analisados por todo o genoma em arranjos. Assim como as sondas da CGH, os métodos envolvendo os SNPs podem ser utilizados para a determinação de variações de número de cópias. Além disso, através da distinção entre os alelos de SNPs em cada localização específica, também se obtêm informações acerca da zigosidade (Fig. 7.39). Isso significa que *chips* de SNP podem, por exemplo, identificar a dissomia uniparental, em que a perda de heterozigosidade é observada dentro de uma região afetada com conteúdo de DNA diploide. A geração atual de arranjos de SNP é bastante abrangente, com os maiores contendo mais de 4 milhões de sondas de SNP. Diante disso, essa tecnologia é o alicerce dos estudos de associação genômica ampla (GWASs, descritos adiante).

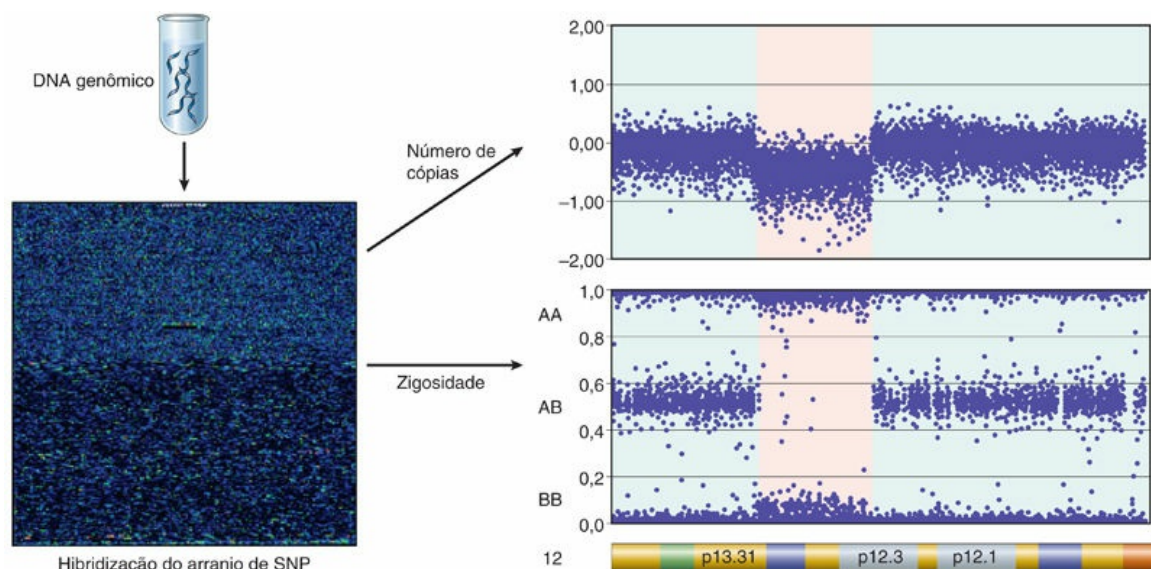



FIGURA 7.39 Análise da variação no número de cópias através de arranjo citogenômico de SNP. O DNA genômico é marcado e hibridizado em um arranjo contendo, potencialmente, milhões de pontos de sondas. O número de cópias é determinado pela intensidade geral e o genótipo é determinado através da razão alélica. O exemplo mostrado é o braço p de um cromossomo 12 em uma leucemia pediátrica. Aqui, as áreas normais *(verde)* mostram conteúdo de DNA neutro (diploide) e o gráfico da zigosidade mostra a razão esperada dos genótipos de SNP AA, AB e BB. A área anômala *(vermelha)* mostra diminuição global da intensidade, e o mapa de zigosidade mostra perda de heterozigosidade (o genótipo AB); juntos, esses achados indicam a presença de uma deleção de uma cópia do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cromossomo 12p. (Modificado de Paulsson K, et al: Genetic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia, *PNAS* 107[50]:21719-21724, 2010.)

Detecção Direta de Mutações por Análise pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A análise por PCR, que envolve a amplificação exponencial do DNA é amplamente utilizada nos dias atuais no diagnóstico molecular. Se o RNA for utilizado como substrato, primeiramente ele é transcrito reversamente para a obtenção de cDNA e, em seguida, amplificado pela PCR. Este método envolvendo a *transcrição reversa* (RT) é frequentemente abreviado para RT-PCR. Para amplificar o segmento de DNA de interesse, dois *primers,* que se ligam às terminações 3′ e 5′ da sequência normal, são desenhados. Por meio do uso de polimerases de DNA apropriadas e da ciclagem térmica, o DNA-alvo é largamente amplificado, produzindo milhões de cópias da sequência de DNA entre os dois sítios dos *primers*. A sequência de DNA do produto da PCR pode, com isso, ser analisada de diversas formas:

- O sequenciamento de Sanger, cujo nome deriva-se de seu inventor, o vencedor do Prêmio Nobel Frederick Sanger, tem sido, por muitos anos, uma "mão na roda" para o sequenciamento genômico, incluindo o Projeto do Genoma Humano original. Neste caso, o DNA amplificado é misturado à DNA-polimerase, a um *primer* de DNA, a nucleotídeos e a quatro nucleotídeos terminais (terminador didesóxi) (A, T, G e C) com marcações fluorescentes diferentes. A reação subsequente produz uma série de moléculas de DNA com todos os comprimentos possíveis até cerca de uma quilobase, cada uma com uma marcação correspondente à base onde a reação tiver sido interrompida pela incorporação de um dos nucleotídeos terminais. Em seguida, com auxílio da eletroforese capilar, as moléculas geradas são separadas de acordo com o tamanho e, então, a sequência exata pode ser "lida" e comparada com a sequência normal, para detectar a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

presença de mutações. Muitas aplicações do sequenciamento de Sanger (e de outras abordagens por PCR) estão começando a ceder o lugar para o sequenciamento de nova geração (discutido mais adiante), principalmente diante da necessidade de se avaliarem genes grandes ou múltiplos. De toda forma, mesmo em 2016, o sequenciamento de Sanger ainda permanecia sendo o "padrão-ouro" para muitos ensaios de genotipagem.

- Outra abordagem para a identificação de mutações em uma posição específica nos nucleotídeos (p. ex., uma mutação no códon 12 do oncogene *KRAS* que converte glicina [GGT] em ácido aspártico [GAT]) seria o acréscimo de nucleotídeos C e T marcados com fluorescência à mistura da PCR, que são complementares à sequência selvagem (G) ou mutante (A), respectivamente. Como estes dois nucleotídeos estão marcados com fluoróforos diferentes, a fluorescência emitida pelo produto resultante da PCR pode ser de uma cor ou de outra, dependendo de qual nucleotídeo – C ou T – foi incorporado no processo da extensão por *primer* (Fig. 7.40). A vantagem desta estratégia de expansão alelo-específica é que ela é mais sensível que o sequenciamento de Sanger, permitindo a identificação de sequências de DNA mutante, mesmo se compuserem apenas uma pequena fração (cerca de 1%) do DNA total (como pode ser o caso de espécimes clínicos obtidos de pacientes com a suspeita de alguma neoplasia maligna). Uma variante ultrassensível deste ensaio, a PCR digital utilizando gotículas, literalmente divide o molde de DNA (ou cDNA) em milhares a milhões de "gotículas" de óleo microscópicas, de maneira que cada gotícula não contenha mais do que um filamento do molde de DNA, juntamente com os reagentes da PCR. Cada um destes "minirreagentes", então, gera seu próprio produto de PCR, que pode ser integrado digitalmente e analisado para a presença de alelos mutantes. Através da investigação simultânea de cada molde individualmente, em vez de utilizar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

uma única reação de PCR, a PCR digital utilizando gotículas possui uma notável sensibilidade, sendo capaz de detectar até mesmo um único filamento de DNA mutante dentre 10.000 ou mais moléculas selvagens.

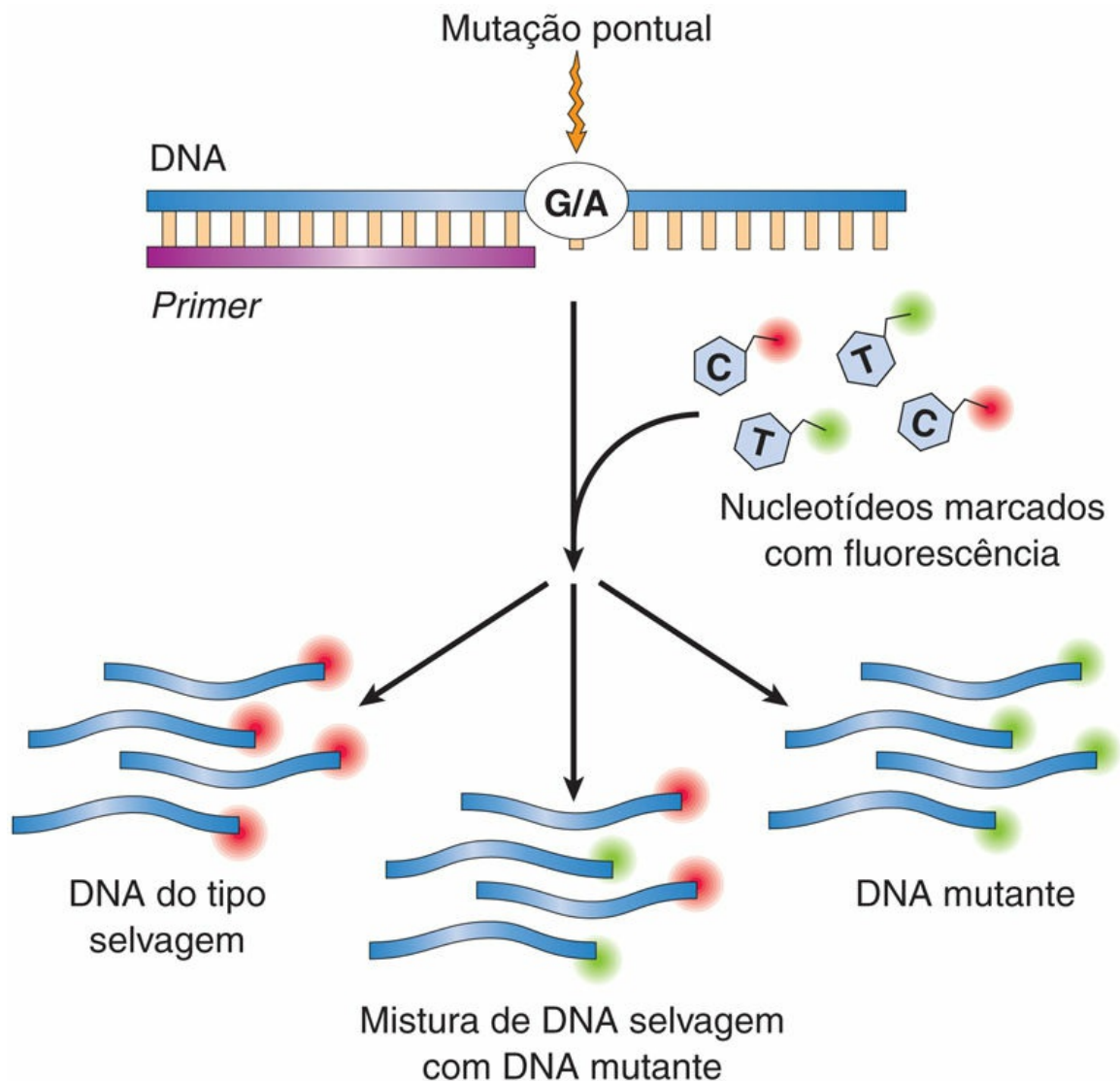



FIGURA 7.40 Análise por reação em cadeia da polimerase (PCR) alelo-específica para a detecção de mutação em uma amostra heterogênea contendo uma mistura de DNA normal e mutante. Os nucleotídeos complementares aos nucleotídeos selvagens e mutantes na posição da base investigada são marcados com fluoróforos diferentes, de forma que o produto da PCR resultante é composto de sinais fluorescentes de intensidade variada, de acordo com a razão de DNA mutante/DNA selvagem presente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Sequenciamento de Nova Geração

Cada vez mais, quase todas as aplicações de diagnóstico molecular que necessitam de avaliação de DNA (ou RNA) vêm sendo substituídas pelas tecnologias de “sequenciamento de nova geração” (NGS), assim chamadas porque o sequenciamento de Sanger, mencionado anteriormente, agora é considerado de “primeira geração”. A disponibilidade da tecnologia de NGS tem o potencial de transformar radicalmente o diagnóstico molecular, através do considerável volume de dados de sequenciamento (mais de 1 gigabase de pares de base ou 1.000.000.000 pares de bases de DNA por dia!) a custos relativamente baixos. O genoma humano inteiro possui pouco mais de 3 gigabases, então o “sequenciamento completo do genoma” pode ser realizado várias vezes em poucos dias. Em contraste com o sequenciamento de Sanger, as tecnologias de NGS utilizam plataformas em que o sequenciamento de múltiplos fragmentos do genoma humano (DNA ou cDNA) pode ocorrer paralelamente (“sequenciamento maciçamente paralelo”), aumentando significativamente sua velocidade (Fig. 7.41). Nucleotídeos marcados por fluorescência que são complementares aos filamentos-molde de DNA são incorporados e imobilizados em fase sólida, e um nucleotídeo é adicionado por molde a cada ciclo. Uma imagem é capturada ao final de cada ciclo, e os ciclos são repetidos até que seja gerada uma “leitura” de comprimento suficiente para mapear cada repetição do genoma humano, com o auxílio de bioinformática sofisticada. Além das diferenças de tempo e de escala, outra importante diferença entre o NGS e o tradicional sequenciamento de Sanger é a capacidade deste último em detectar os alelos variantes que ocorrem em frequências baixas em amostras que contêm uma mistura heterogênea de células. Com o sequenciamento de Sanger, o limite mais baixo para a detecção de uma frequência variável de alelos é de 20% ou mais, necessitando, assim, de amostras homogêneas (como DNA de linhagem germinativa), ou de alguma forma de enriquecimento, como microdissecção de células tumorais de uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

biópsia que também contenha tecido normal. A capacidade de o NGS "ler" a mesma região do genoma várias vezes (em uma redundância de 100 a 1.000 vezes) permite a detecção de frequências de alelos muito baixas, de cerca de 1%, tornando o NGS especialmente útil quando se buscam mutações em biópsias teciduais que contenham mais estroma não neoplásico do que células tumorais.

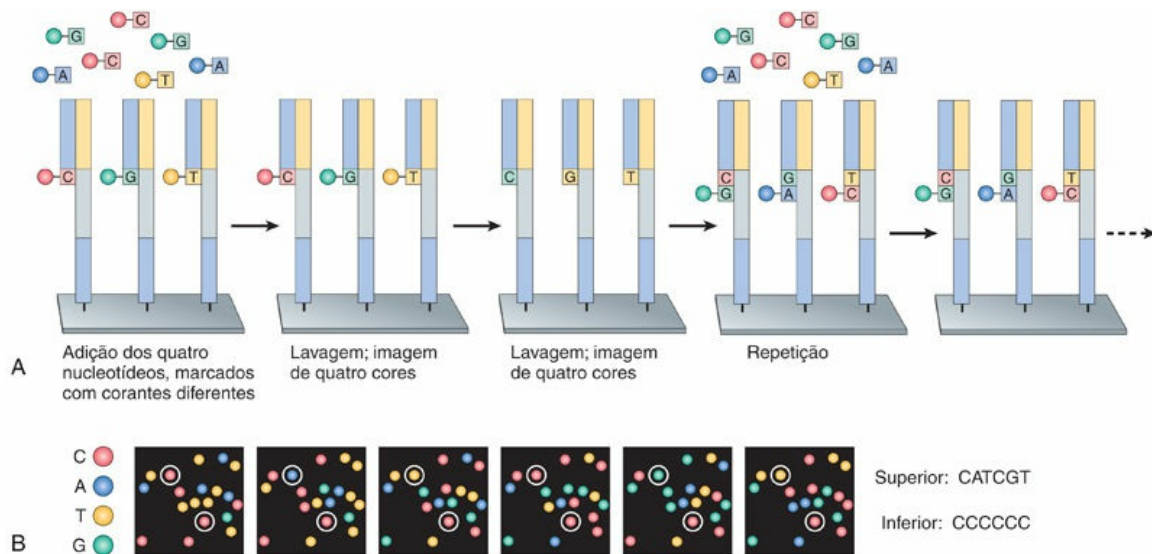



FIGURA 7.41 O princípio do sequenciamento de nova geração. Diversas abordagens alternativas estão disponíveis no momento para o sequenciamento de nova geração *"NextGen"*, e uma das plataformas mais utilizadas é ilustrada. (A) Fragmentos curtos de DNA genômico ("molde") com comprimento entre 100 e 500 pares de base são imobilizados em uma plataforma de fase sólida, como uma lâmina de vidro, utilizando *primers* (iniciadores) de captura universais, que são complementares a adaptadores previamente acrescentados às extremidades dos fragmentos-moldes. A adição de nucleotídeos complementares marcados com fluorescência, um para cada molde de DNA por ciclo, ocorre de forma "maciçamente paralela", com milhões de moldes imobilizados na fase sólida ao mesmo tempo. Uma câmera de imagem de quatro cores captura a fluorescência emanada por cada local dos moldes (correspondendo ao nucleotídeo específico incorporado); em seguida, o corante fluorescente é clivado e lavado, e então o ciclo todo é repetido. (B) Poderosos programas computacionais são capazes de decifrar as imagens, gerando sequências complementares ao molde de DNA ao final de uma "corrida", e essas sequências são, então, mapeadas de volta à sequência genômica de referência para a identificação das alterações. (Reproduzido com a permissão de Metzker M: Sequencing Technologies – the next generation, *Nat Rev Genet* 11:31-46, 2010, © Nature Publishing Group.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As aplicações clínicas e de pesquisa para o NGS (que pode ser realizado tanto em DNA de linhagem germinativa quanto em DNA somático, ou em ambos) incluem o sequenciamento direcionado (tipicamente um painel de poucas ou muitas centenas de genes); sequenciamento completo do exoma (WES), que avalia todas as regiões codificantes do genoma humano; e sequenciamento completo do genoma (WGS), que inclui os 99% de genoma restante, inclusive regiões que expressam RNAs não codificantes. Além da leitura do DNA, o NGS também pode ser utilizado para a investigação do transcriptoma (RNA-Seq) e de sítios de ligação para fatores de transcrição ou histonas (imunoprecipitação e sequenciamento de cromatina ou ChIP-Seq) de todo o genoma.

Análise de Ligação e Estudos de Associação no Genoma

O diagnóstico direto de mutações é possível somente se o gene responsável por um distúrbio genético for conhecido e se sua sequência tiver sido previamente identificada. Em inúmeras doenças com base genética, incluindo-se alguns distúrbios comuns, o diagnóstico genético direto não é possível de ser realizado, pois o gene que a causa ainda não foi identificado, ou então porque a doença é multifatorial (poligênica), não havendo um gene único envolvido. Nestes casos, dois tipos de análises podem ser realizados para a identificação imparcial do(s) gene(s) associado(s) à doença: a análise de ligação e os estudos de associação genômica ampla (GWASs). Em ambos os casos, marcadores alternativos no genoma, também conhecidos como *locus* marcador, devem ser utilizados para localizar as regiões cromossômicas de interesse, com base na sua ligação a um ou mais genes supostamente ligados à doença. Os *loci* marcadores utilizados são variações de sequências de DNA de ocorrência natural, chamadas polimorfismos, tipicamente SNPs, conforme descrito anteriormente.

Duas descobertas tecnológicas permitiram que a aplicação de SNPs para uma “caça de genes” de alto rendimento pudesse ser realizada. A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

primeira é a conclusão de vários grandes projetos de sequenciamento genômico (o projeto HapMap e o projeto de 1.000 genomas), que forneceram padrões de desequilíbrio de ligação em múltiplos grupos étnico-raciais, com base no mapeamento de SNP em todo o genoma. O genoma humano inteiro pode, agora, ser dividido em blocos, conhecidos como “haplótipos”, que contêm variados números de SNPs contíguos em um mesmo cromossomo, que apresentam desequilíbrio de ligação, sendo, portanto, herdados em conjunto. Como consequência, em vez de investigar cada SNP no genoma humano, informações comparáveis a respeito de DNA compartilhado podem ser obtidas pela simples busca por haplótipos compartilhados, utilizando um único ou um número pequeno de SNPs que “marcam” ou identificam um haplótipo específico. A segunda descoberta é que, agora, é possível genotipar milhões de SNPs simultaneamente, a custos relativamente baixos, por meio de arranjos de SNP de alta densidade, conforme descrito anteriormente.

Análise de Ligação

A análise de ligação lida com a avaliação de *loci* marcadores compartilhados (p. ex., SNPs) em membros de famílias que exibem a doença ou o traço de interesse, supondo-se que SNPs em desequilíbrio de ligação com o alelo da doença são transmitidos através das gerações. Com o tempo, torna-se possível definir um “haplótipo da doença” com base em um painel de SNPs, os quais, em sua totalidade, separam-se em conjunto com o suposto alelo da doença. Eventualmente, a análise de ligação facilita a localização e a clonagem do alelo da doença. A análise de ligação é mais útil em distúrbios mendelianos relacionados com um gene com efeitos profundos e de alta penetrência.

Estudos de Associação do Genoma (GWASs)

Está estabelecido que algumas das doenças humanas mais comuns, tais como hipertensão, diabetes, distúrbios mentais e asma, possuem uma base poligênica, com múltiplos *loci* genéticos contribuindo com pequenos efeitos independentes, resultando no fenótipo da doença.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As análises de ligação convencionais não possuem o poder estatístico para detectar estas variações genéticas. Nos GWASs, examinam-se grandes coortes de pacientes com e sem doença (ao invés de famílias), avaliando-se o genoma inteiro em busca de SNPs variantes que estejam presentes em frequências excessivas nos indivíduos com a doença. Isso permite a identificação de regiões do genoma que contenham um ou mais genes variantes que confiram suscetibilidade à doença. O variante causal dentro da região é, então, provisoriamente identificado com o uso de uma abordagem de "gene candidato", em que os genes são selecionados de acordo com a intensidade da associação à doença e com a probabilidade de sua função biológica estar envolvida com a doença estudada. Além de doenças poligênicas, os GWASs também levaram à identificação de *loci* genéticos responsáveis pela modulação de traços comuns quantitativos em humanos, tais como peso, massa corporal, cores de cabelo e olhos e densidade óssea.

Concluímos este capítulo com a reflexão acerca da atual era genômica da medicina. Os avanços na compreensão das bases moleculares das doenças humanas estão acontecendo a passos largos, bem como nas técnicas de diagnóstico molecular. Ao longo deste livro, será ilustrado como estas alterações impactaram o manejo de determinadas doenças na clínica. Quando este livro alcançar o leitor, esperamos que muitos novos exemplos já tenham se tornado habituais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med*. 2014;370:799–808. [Estudo seminal que demonstra a superioridade em potencial das "biópsias líquidas" maternas pareadas com o sequenciamento de nova geração para o diagnóstico pré-natal de trissomias no feto, em comparação com os exames pré-natais convencionais.]

Bresler SC, Weiser DA, Huwe PJ, et al. ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma. *Cancer Cell*. 2014;26(5):682–694. [Importante estudo que demonstra o potencial para a terapia-alvo em neuroblastomas que contêm mutações de ALK, utilizando pequenas moléculas inibidoras de ALK.]

Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015;16:45–56. [Excelente revisão sobre a fibrose cística por um dos decanos desta área, com atenção maior para os modificadores genéticos e ambientais da doença.]

Eleveld TF, Oldridge DA, Bernard V, et al. Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations. *Nat Genet*. 2015;47:864–871. [Estudo que foi um marco ao demonstrar a alta frequência de alterações na via RAS-MAPK em neuroblastomas tratados, fornecendo uma nova oportunidade para a terapia-alvo neste tumor infantil letal.]

Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA, et al. Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. *Nat Genet*. 2015;47:435–444. [Um estudo único que reitera o poder do sequenciamento de nova geração atual, em que foram realizados sequenciamentos dos genomas totais de 2.600 nativos da Islândia, para a identificação de variantes genéticas que pudessem influenciar a diversidade genética, bem como determinar os riscos para doenças multifatoriais.]

Hagerman PJ, Hagerman RJ. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FTAS). *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1338:5–70. [Revisão oficial sobre a proteína FMR1 e o papel das pré-mutações nos loci do X frágil na origem da condição neurodegenerativa tremor/ataxia do X frágil.]

Jameson JL, Longo DL. Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med*. 2015;372:2229–2234. [Uma perspicaz revisão sobre os desafios e oportunidades da medicina personalizada, também conhecida como medicina de precisão, na moderna era da genômica e do sequenciamento de alto rendimento.]

Kalsner L, Chamberlain SJ. Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62:587–606. [Revisão atualizada sobre a genética, os achados clínicos e a história natural de crianças com essas duas desordens de imprinting.]

Page MM, Stefanutti C, Sniderman A, et al. Recent advances in the understanding and care of familial hypercholesterolemia: significance of the biology and therapeutic regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Clin Sci*. 2015;129:63–79. [Revisão atualizada sobre os mecanismos da regulação do colesterol pela PCSK9 e como a inibição desta proteína está sendo alavancada na clínica para potencializar os efeitos da estatina.]

Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489–1499. [Estudo seminal que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estabeleceu os benefícios dos inibidores da PCSK9 na hyperlipidemia.]
Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015;372:351–362. [Profunda revisão sobre os mecanismos patofisiológicos que contribuem com o panorama das doenças pulmonares na fibrose cística; contém inúmeras ilustrações.]
Trachtenberg FL, Haas EA, Kinney HC, et al. Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of Back-to-Sleep campaign. *Pediatrics*. 2012;129:630–638. [Importante estudo no qual se mensurou o impacto da campanha "Back to Sleep" sobre a mortalidade pela AIDS e pelos outros riscos surgiram desde então.]
Wainwright CE, Study Group TRAFFIC, Study Group: TRANSPORT. Lumacaftor-Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373:220–231. [Estudo seminal que levou à aprovação do regime combinado de Lumacaftor e Ivacaftor, que intensifica a função da Phe508del CFTR mutante na fibrose cística, pela FDA; o Ivacaftor sozinho foi aprovado para outra variante da CFTR.]
Walz AL, Ooms A, Gadd S, et al. Recurrent DGCR8, DROSHA, and SIX homeodomain mutations in favorable histology Wilms tumors. *Cancer Cell*. 2015;27(2):286–297. [Estudo seminal sobre o sequenciamento em tumores de Wilms, identificando mutações de genes envolvidos no processamento de microRNA e na consequente desregulação de microRNA.]
Wong LC, Behr ER. Sudden unexplained death in infants and children: the role of undiagnosed inherited cardiac conditions. *Europace*. 2014;16:1706–1713. [Uma perspicaz revisão sobre como condições cardíacas insuspeitáveis, especificamente as "canalopatias", que levam lactentes à morte súbita, podem ser erroneamente diagnosticadas como SMSI.]
Yang Y, Muzny DM, Xia F, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole exome sequencing. *JAMA*. 2014;312:1870–1879. [Um elegante estudo que ressalta a proeza das técnicas da nova geração, em que 2.000 pacientes consecutivos com suspeita de doenças genéticas foram submetidos ao sequenciamento de genomas totais de linhagens germinativas, levando à descoberta de mutações patogênicas casuais em 25% dos pacientes.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças Ambientais e Nutricionais

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Várias doenças são causadas ou influenciadas por fatores ambientais. Amplamente definido, o termo *meio ambiente* engloba os ambientes ao ar livre, fechados e ocupacionais em que os seres humanos vivem e trabalham. Em cada um desses cenários, o ar que as pessoas respiram, o alimento e a água consumidos e a exposição a agentes tóxicos são os principais determinantes da saúde. Outros fatores ambientais relacionados com o indivíduo ("ambiente pessoal") incluem tabagismo, etilismo, consumo de fármacos e drogas, dieta e similares. Acredita-se que os fatores relacionados com o ambiente pessoal apresentam maior efeito na saúde humana do que aqueles relacionados com o meio ambiente propriamente dito, porém novas ameaças relacionadas com o aquecimento global (descrito posteriormente) podem alterar essa equação.

O termo doença ambiental refere-se a distúrbios causados pela exposição a agentes químicos ou físicos no meio ambiente, local de trabalho e ambientes pessoais, incluindo doenças de origem nutricional. Doenças ambientais são surpreendentemente comuns. A Organização Internacional do Trabalho estimou que lesões e doenças relacionadas com o trabalho matam mais pessoas por ano no mundo do que as mortes causadas por acidentes de carro e guerras, juntos. A maioria desses problemas relacionados com o trabalho é causada por doenças, em vez de acidentes. É muito mais difícil estimar a carga de doença da população em geral causada por exposições não ocupacionais a agentes tóxicos, principalmente devido à diversidade de agentes e às dificuldades em mensurar a dose e a duração das exposições. Quaisquer que sejam os números precisos, as doenças

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ambientais são as principais responsáveis por casos de invalidez e sofrimento, resultando em elevados encargos financeiros, particularmente em países desenvolvidos.

Ocasionalmente, doenças ambientais são consequências de grandes desastres, como a contaminação por metilmercúrio na Baía de Minamata no Japão na década de 1960, o vazamento do gás isocianato de metila em Bhopal na Índia em 1984, o acidente nuclear de Chernobil em 1986, a explosão dos reatores nucleares de Fukushima após o tsunami de 2011 e o envenenamento por chumbo causado por água potável contaminada na cidade de Flint nos Estados Unidos em 2016. Felizmente, essas ocorrências são incomuns e pouco frequentes. Menos dramáticas, mas muito mais comuns, são as doenças e lesões causadas pela exposição crônica a níveis relativamente baixos de contaminantes. Deve-se considerar que um conjunto de fatores – incluindo as complexas interações entre poluentes produzindo efeitos multiplicadores, bem como a idade, a predisposição genética e a sensibilidade de diferentes tecidos das pessoas expostas – produz grandes variações na sensibilidade individual. A doença relacionada com a desnutrição é ainda mais difusa. Em 2010, estimou-se que 925 milhões de pessoas estavam desnutridas – uma em cada sete pessoas no mundo. Crianças são desproporcionalmente afetadas pela desnutrição, a qual representa mais de 50% da mortalidade infantil no mundo todo.

Neste capítulo, consideramos inicialmente o problema emergente dos efeitos das alterações climáticas na saúde. Em seguida, discutimos os mecanismos de toxicidade de agentes químicos e físicos e abordamos os distúrbios ambientais específicos, incluindo aqueles de origem nutricional.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Efeitos das alterações climáticas na saúde

As medições da temperatura global mostram que o aquecimento da Terra ocorreu em ritmo acelerado desde o início do século XX, especialmente a partir de meados da década de 1960. Tornou-se comum a superação de recordes mundiais de temperaturas globais, em 2005, 2010, 2014 e 2015, novos recordes cada vez maiores foram estabelecidos. Vale ressaltar que 15 dos 16 anos mais quentes desde 1880 ocorreram durante o século XXI. Durante o ano de 2015, a temperatura global da terra foi 0,9ºC mais quente que a média do século XX. As temperaturas médias globais dos oceanos também apresentaram novos recordes em 2015, com uma temperatura média anual 0,74ºC acima da média verificada no século XX. Até esta data (2016) segue a tendência de se aproximar ou exceder os recordes recém-definidos em 2015.

A elevação das temperaturas atmosférica e oceânica conduziu a um grande número de efeitos que incluem mudanças na frequência de tempestades, secas e inundações, bem como grandes perdas de gelo na Groenlândia, Antártica e na grande maioria das outras regiões glaciais da Terra, assim como dramáticas perdas de camadas de gelo e desaparecimento do gelo marinho no oceano Ártico. O derretimento do gelo glacial terrestre e a expansão térmica dos oceanos resultaram, desde 1993, em aumento do nível médio do mar de 80 mm, aproximadamente, e esse nível continua subindo a uma taxa média global de 3,5 ± 0,4 mm/ano.

Apesar da negligência dos políticos, entre os cientistas, existe um consenso geral de que as alterações climáticas, ao menos em parte, são provocadas pelo homem. O culpado é o aumento do nível atmosférico dos gases de efeito estufa, especialmente o dióxido de carbono (CO_2), liberado pela queima de combustíveis fósseis (Fig. 8.1A), assim como o ozônio (um importante poluente do ar, discutido posteriormente) e o metano. Esses gases, associados ao vapor de água, produzem o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

chamado “efeito estufa” através da absorção de energia irradiada da superfície da Terra, que de outro modo se perderia no espaço. O nível médio anual de CO_2 atmosférico (cerca de 387 ppm) em 2015 foi maior do que em qualquer outro momento em cerca de 650.000 anos e, sem mudanças no comportamento humano, espera-se aumento de 500 a 1.200 ppm até o fim deste século – níveis não observados por 10 milhões de anos. Esse aumento é decorrente não apenas do aumento da produção de CO_2, mas também do desmatamento e da redução da captura de carbono pelas plantas. Dependendo do modelo de computação gráfica utilizado, estima-se que aumento dos níveis de gases de efeito estufa aumente a temperatura global em 2ºC a 5ºC até o ano 2100 (Fig. 8.1B). As consequências das alterações climáticas para a saúde dependerão da sua extensão e velocidade, da gravidade dessas consequências e da capacidade da humanidade de atenuar os efeitos nocivos. No entanto, mesmo no melhor cenário possível, espera-se que as alterações climáticas apresentem impacto negativo grave na saúde humana por aumentar a incidência de uma série de doenças, incluindo as seguintes:

- *Doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e respiratórias*, que serão agravadas por ondas de calor e poluição atmosférica.
- *Gastroenterite*, cólera e outras doenças infecciosas transmitidas pela água e alimentos, causadas por contaminação decorrente de enchentes e interrupção do abastecimento de água potável e do tratamento de esgoto, após fortes chuvas e outros desastres ambientais.
- *Doenças infecciosas transmitidas por vetores*, como a malária e a dengue, devido a mudanças no número de vetores e na sua distribuição geográfica relacionada com o aumento da temperatura, colheitas malsucedidas e variações climáticas mais extremas (p. ex., eventos El Niño mais frequentes e graves).
- *Desnutrição*, causadas por alterações no clima local que interrompem a produção da colheita. Tais alterações tendem a ser mais severas em regiões tropicais, onde as temperaturas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

médias estão próximas ou acima dos níveis de tolerância das colheitas; estima-se que, em 2080, a produtividade agrícola diminua em cerca de 10% a 25% em alguns países em desenvolvimento, como consequência da alteração climática.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

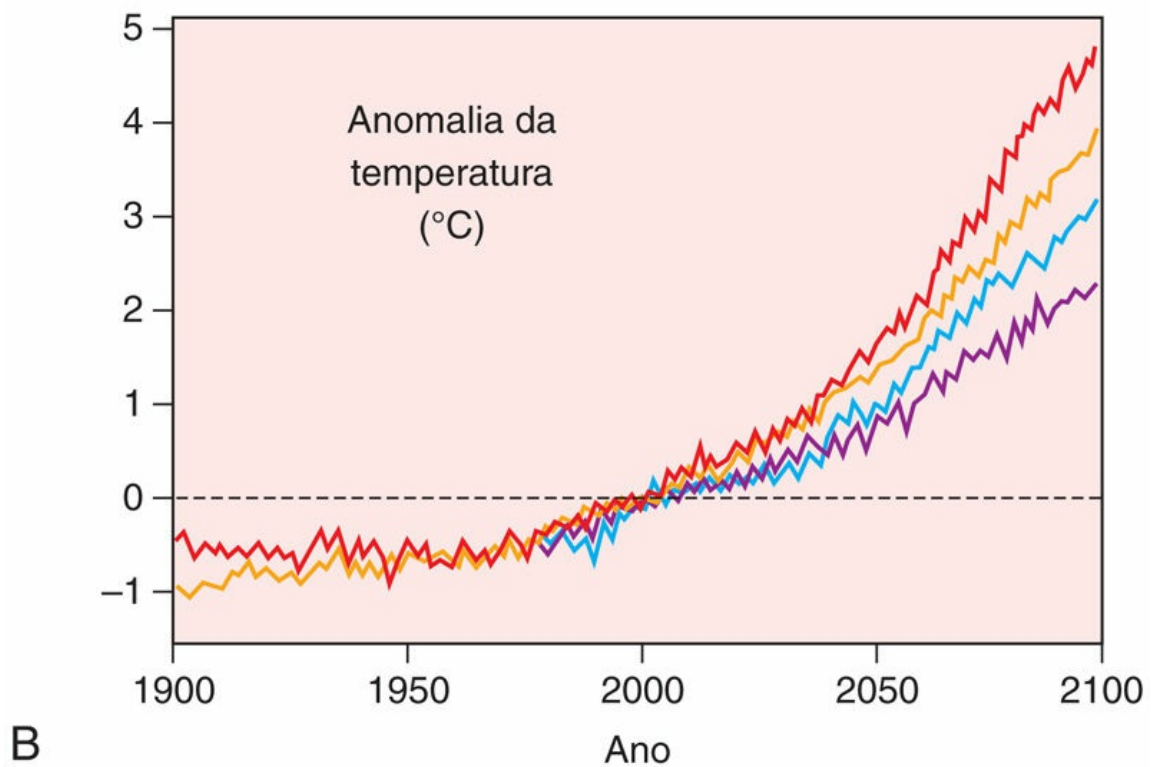
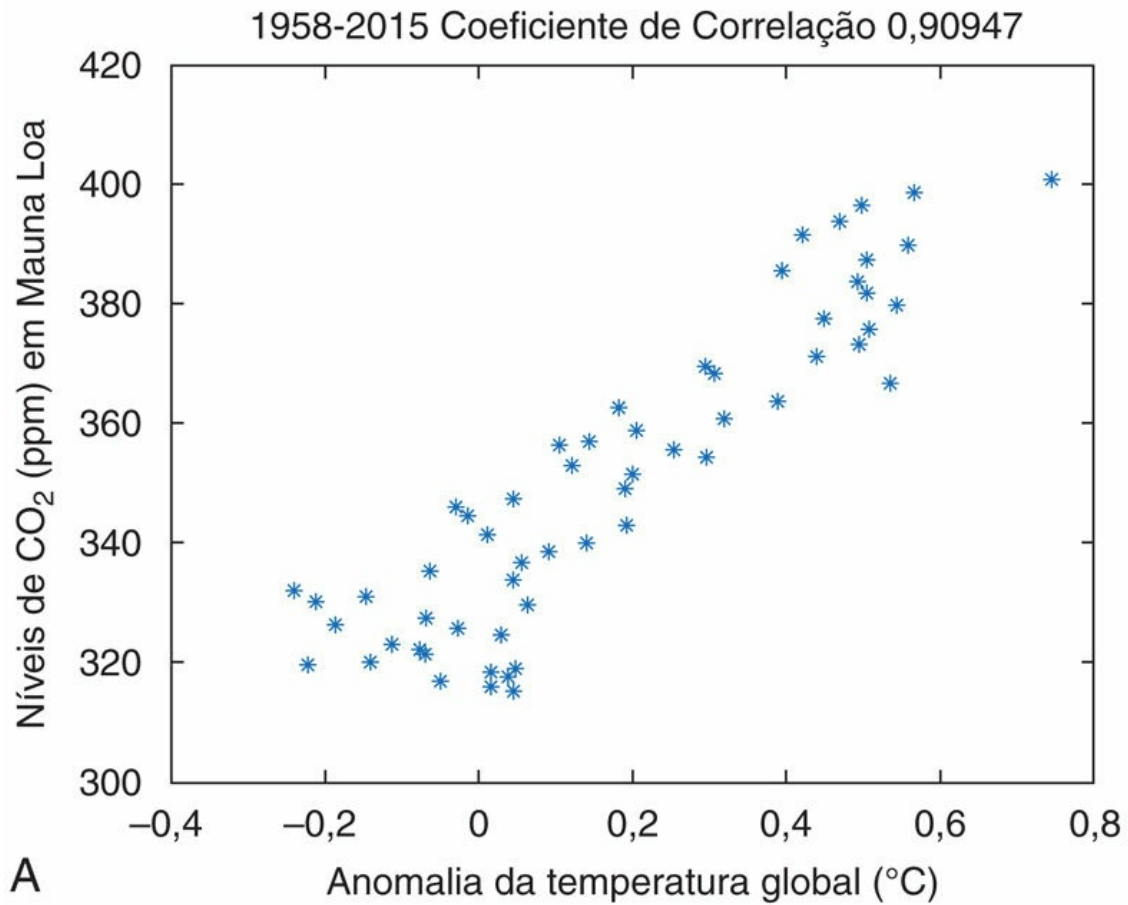



FIGURA 8.1 Alteração climática, passado e futuro. (A) Correlação dos níveis de CO_2 medidos no Observatório de Mauna Loa, no Havaí, com as tendências da evolução da temperatura média global desde meados da década de 1960. A "temperatura global" em determinado ano foi deduzida no Hadley Center (Reino Unido) a partir de medições realizadas em mais de 3.000 estações meteorológicas localizadas ao redor do globo. (B) Aumentos da temperatura previstos durante o século XXI. Diferentes modelos de computação gráfica anteciparam aumentos da temperatura global de 2^oC a 5^oC até o ano 2100. (A. Cortesia do Dr. Richard Aster, Department of Geosciences, Colorado State University, Fort Collins, Colorado.)

Além desses efeitos doença-específicos, estima-se que o derretimento do gelo glacial, particularmente na Groenlândia e outras partes do Hemisfério Norte, combinado com a expansão térmica dos oceanos, aumentará os níveis do mar de 0,61 m a 1,83 m até 2100. Aproximadamente 10% da população mundial – cerca de 100 milhões de pessoas – vivem em áreas baixas em risco de inundação mesmo se o aumento dos níveis dos oceanos for inferior a essas estimativas. Por exemplo, um aumento no nível do mar de 45,72 cm submergirá 70% da massa terrestre das Ilhas Maldivas até 2100, e um aumento de 91,44 cm inundará 100% de todas as ilhas em 2085. O consequente deslocamento de pessoas perturbará a vida e o comércio, criando condições propícias para manifestações políticas, guerra, pobreza, "vetores" da desnutrição, doença e morte. O reconhecimento mundial dos efeitos catastróficos das alterações climáticas levou, no final de 2015, a uma reunião histórica de 196 países em Paris, França, na qual os países participantes concordaram com o seguinte objetivo:

Frear o aumento da temperatura média global para valores bem menores que 2°C acima dos níveis pré-industriais e buscar alternativas para limitar o aumento da temperatura a 1,5°C acima dos níveis pré-industriais, reconhecendo que isso reduziria significativamente os riscos e impactos das alterações climáticas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Toxicidade dos agentes químicos e físicos

A *toxicologia* é definida como a ciência dos venenos. Estuda a distribuição, os efeitos e os mecanismos de ação dos agentes tóxicos. De modo mais abrangente, também inclui o estudo dos efeitos dos agentes físicos, tais como a radiação e o calor. Aproximadamente 2 milhões de toneladas de substâncias químicas, incluindo cerca de 33 milhões de toneladas de carcinógenos reconhecidos, são produzidos a cada ano nos Estados Unidos. Entretanto, de modo geral, os efeitos potenciais à saúde dessas substâncias químicas são pouco conhecidos. De aproximadamente 100 mil produtos químicos de uso comercial nos Estados Unidos, menos de 1% foi submetido a testes experimentais para determinar possíveis efeitos à saúde.

A seguir serão considerados alguns princípios básicos quanto à toxicidade de drogas e substâncias químicas exógenas.

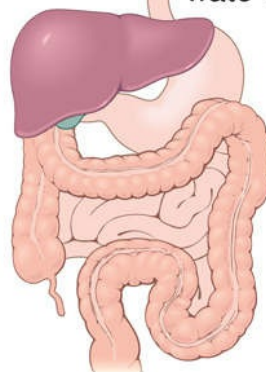
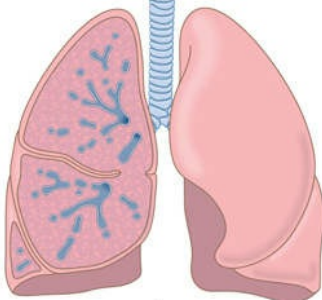
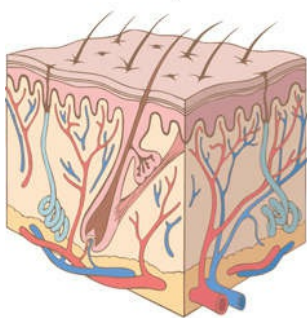
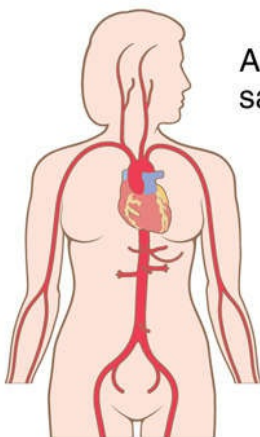
- A definição de veneno não é simples. É basicamente um conceito quantitativo estritamente dependente da dose. A citação de Paracelsus no século XVI de que "todas as substâncias são venenos; a dose correta diferencia um veneno de um remédio" talvez seja ainda mais válida atualmente, considerando-se o crescente aumento de fármacos com efeitos potencialmente nocivos.
- Xenobióticos são produtos químicos exógenos no ambiente que podem ser absorvidos pelo corpo através de inalação, ingestão ou contato com a pele (Fig. 8.2).
- As substâncias químicas podem ser excretadas na urina ou fezes ou então eliminadas no ar expirado, ou ainda podem se acumular nos ossos, gordura, cérebro ou outros tecidos.
- As substâncias químicas podem agir no local de entrada ou podem ser transportadas para outros locais. Alguns agentes químicos não são modificados após a entrada no corpo, mas a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

maioria dos solventes e drogas é metabolizada para formar produtos hidrossolúveis *(desintoxicação)* ou é ativada para formar metabólitos tóxicos.

- A maioria dos solventes e drogas são lipofílicos, o que facilita o transporte no sangue pelas lipoproteínas e penetração através dos componentes lipídicos das membranas plasmáticas.
- As reações que metabolizam os xenobióticos em produtos não tóxicos ou os que ativam para gerar compostos tóxicos (Figs. 8.3 e 8.2) ocorrem em duas fases. Nas reações da fase I, as substâncias químicas podem sofrer hidrólise, oxidação ou redução. Os produtos das reações da fase I frequentemente são metabolizados em compostos hidrossolúveis através das reações da fase II de glicuronidação, sulfatação, metilação e conjugação com glutationa (GSH). Os componentes hidrossolúveis são prontamente excretados.
- O sistema de enzima celular mais importante envolvido nas reações da fase I é o sistema do citocromo P-450. O sistema P-450 está distribuído em vários órgãos do corpo, porém é mais ativo no retículo endoplasmático (RE) do fígado. O sistema catalisa reações que podem tanto desintoxicar os xenobióticos quanto convertê-los em compostos ativos que causam lesão celular. Ambos os tipos de reações podem produzir, como subproduto, espécies reativas de oxigênio (ERO), as quais podem causar lesões celulares (Cap. 2). Exemplos da ativação metabólica de produtos químicos através do sistema P-450 são a conversão do tetracloreto de carbono no radical livre triclorometil tóxico e a geração de um metabólito de ligação ao DNA a partir do benzo[a]pireno, um agente cancerígeno presente na fumaça do cigarro. O sistema do citocromo P-450 também participa do metabolismo de grande número de fármacos comuns, tais como o acetaminofeno, barbitúricos e anticonvulsivantes, além do metabolismo do etanol (discutido mais adiante).
- A atividade das enzimas P-450 varia amplamente entre

******ebook converter DEMO Watermarks*******

indivíduos diferentes, devido aos polimorfismos nos genes que codificam as enzimas e as interações com as substâncias metabolizadas por esse sistema. A atividade das enzimas também pode ser reduzida por jejum ou inanição e aumentada pelo consumo de álcool e tabaco.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 8.2 Exposição humana a poluentes. Poluentes presentes no ar, água e solo são absorvidos através dos pulmões, trato gastrointestinal (GI) e pele. No corpo, eles podem agir no local de absorção, mas geralmente são transportados através da corrente sanguínea para vários órgãos, onde são armazenados ou metabolizados. O metabolismo dos xenobióticos pode resultar na formação de compostos hidrossolúveis, que são excretados, ou na ativação do agente, criando um metabólito tóxico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

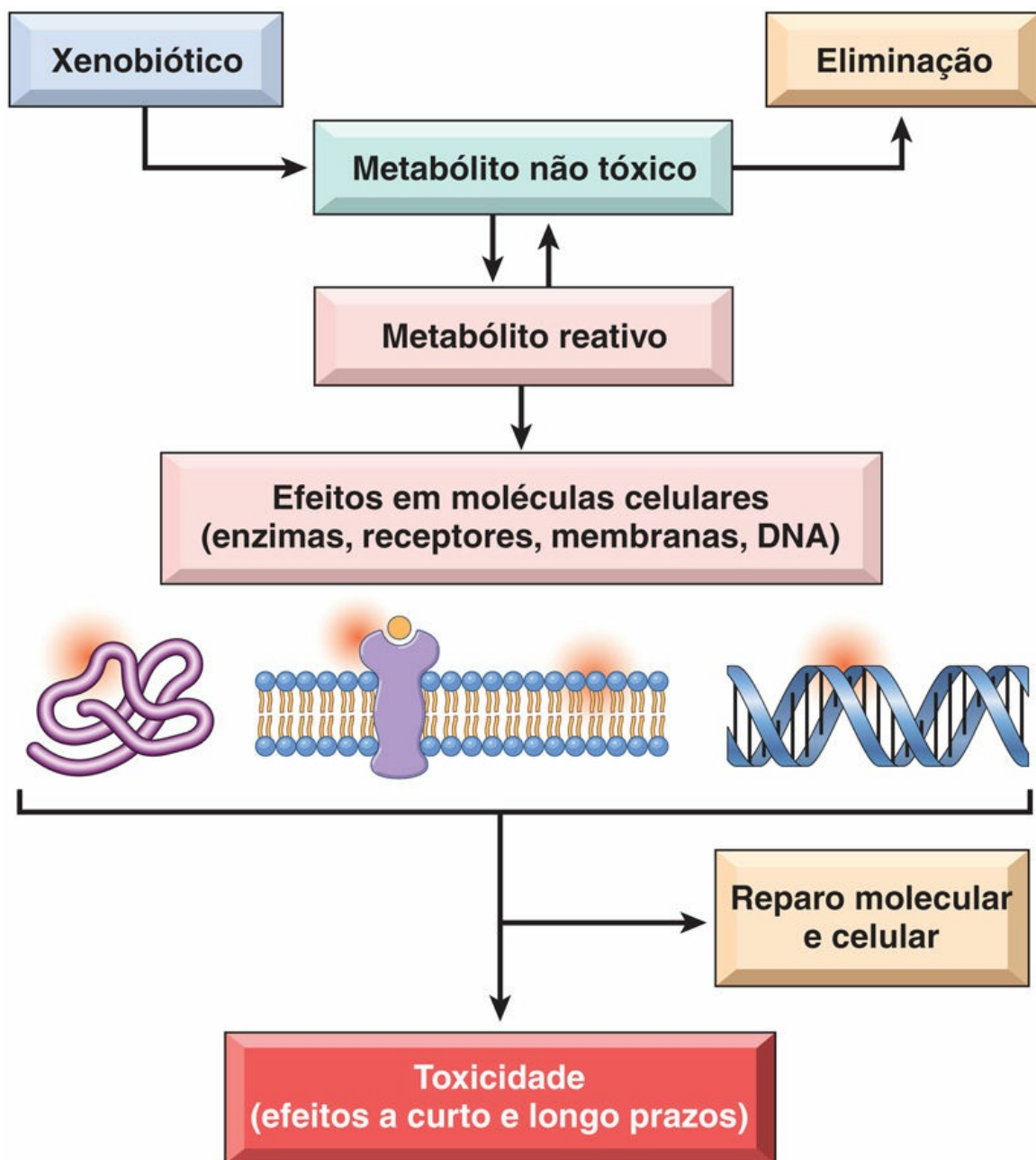



FIGURA 8.3 Metabolismo dos xenobióticos. Os xenobióticos podem ser metabolizados em metabólitos não tóxicos e eliminados do corpo (desintoxicação). No entanto, o seu metabolismo também pode resultar na ativação química, levando à formação de um metabólito reativo que é tóxico para os componentes celulares. Se o reparo não for efetivo, efeitos a curto e a longo prazo se desenvolvem. (Modificada de Hodgson E: A Textbook of Modern Toxicology, 3ed, Fig. 1-1. Hoboken, NJ, 2004, John Wiley & Sons.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Poluição ambiental

Poluição do Ar

A poluição atmosférica é uma causa significativa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, particularmente entre indivíduos de alto risco com doença pulmonar ou cardíaca preexistentes. O ar vivificante que respiramos é também muitas vezes carregado com várias causas potenciais de doenças. Os microrganismos transportados pelo ar têm sido por muito tempo os principais causadores de morbidade e mortalidade. Os mais difundidos são os poluentes químicos e os particulados encontrados no ar, tanto nos chamados países "desenvolvidos" quanto nos "subdesenvolvidos". Perigos específicos têm sido identificados no ar tanto em ambientes fechados quanto ao ar livre.

Poluição Atmosférica

O ar do ambiente nas nações industrializadas é contaminado com uma mistura desagradável de poluentes gasosos e particulados, sendo mais intenso nas cidades e nas proximidades de grandes indústrias. Nos Estados Unidos, a Environmental Protection Agency (EPA) controla e define os limites máximos permitidos de seis poluentes: dióxido de enxofre, CO, ozônio, dióxido de nitrogênio, chumbo e material particulado. Em conjunto, alguns desses agentes produzem o bem conhecido *smog*,[*] que às vezes sufoca grandes cidades como Cairo, Los Angeles, Houston, Cidade do México e São Paulo. Pode parecer que a poluição atmosférica é um fenômeno moderno, mas não é o caso; Sêneca escreveu, em 61 d.C., que sentiu uma alteração na sua disposição logo que deixou "os vapores pestilentos, a fuligem e o ar pesado de Roma". A primeira lei de controle ambiental foi proclamada por Edward I, em 1306, e era direta em sua simplicidade: "Quem for considerado culpado por queimar carvão deve ser condenado a perder sua cabeça." Dessa forma, o que mudou nos tempos modernos foi a natureza e a origem dos poluentes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

atmosféricos e os tipos de regulamentações que controlam sua emissão. Pode-se argumentar que o homem moderno perdeu sua cabeça por se afogar na poluição!

Os pulmões suportam o peso das consequências adversas da poluição do ar, porém os poluentes do ar podem afetar muitos sistemas orgânicos (como acontece com os efeitos da intoxicação por chumbo e CO, discutidos posteriormente). Uma discussão mais detalhada das doenças pulmonares causadas por poluentes encontra-se no Capítulo 13. Aqui se considerou os principais efeitos do ozônio, do dióxido de enxofre, das partículas e do CO sobre a saúde (Tabela 8.1).

Tabela 8.1

Efeitos dos Poluentes do Ar na Saúde

Poluente	Populações em risco	Efeito(s)
Ozônio	Adultos saudáveis e crianças Atletas, trabalhadores ao ar livre Asmáticos	Redução da função pulmonar Aumento da reatividade das vias aéreas Inflamação pulmonar Capacidade de exercícios reduzida Aumento das hospitalizações
Dióxido de nitrogênio	Adultos saudáveis Asmáticos Crianças	Aumento da reatividade das vias aéreas Redução da função pulmonar Aumento das infecções respiratórias
Dióxido de enxofre	Adultos saudáveis Pacientes com doença pulmonar crônica Asmáticos	Aumento de sintomas respiratórios Aumento da mortalidade Aumento da hospitalização Redução da função pulmonar
Aerossóis ácidos	Adultos saudáveis Crianças Asmáticos	*Clearance* muciciliar alterado Aumento das infecções respiratórias Redução da função pulmonar Aumento das hospitalizações
Particulados	Crianças Pacientes com doença crônica pulmonar ou cardíaca Asmáticos	Aumento das infecções respiratórias Redução da função pulmonar Aumento da mortalidade Aumento das crises

Dados do Health Effects of Outdoor Air Pollution, Part 2. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 153:477, 1996.

O ozônio é um dos poluentes mais difundidos, e várias cidades apresentam níveis superiores aos preconizados pela EPA. É um gás formado por reações dirigidas pela luz solar envolvendo óxidos de nitrogênio, os quais são liberados em grande parte pelos escapes de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

automóveis. Em conjunto com óxidos e materiais particulados finos, o ozônio forma o conhecido *smog* (do inglês, *smoke* e *fog*, "fumaça" e "nevoeiro"). Sua toxicidade é decorrente de sua participação em reações químicas que geram radicais livres e lesam as células de revestimento do trato respiratório e dos alvéolos. Baixos níveis de ozônio podem ser tolerados por indivíduos saudáveis, mas são prejudiciais para a função pulmonar, especialmente naqueles com asma ou enfisema, e também quando associados à poluição particulada. Infelizmente, os poluentes raramente ocorrem de modo isolado e se combinam para criar uma verdadeira "poção de bruxa".

O dióxido de enxofre, as partículas e os aerossóis ácidos são emitidos por usinas de energia movidas a carvão e petróleo e por processos industriais que queimam esses combustíveis. Destes, as partículas parecem ser a principal causa de morbidade e mortalidade. As partículas menores que 10 μm de diâmetro são particularmente nocivas, visto que, quando inaladas, são transportadas pelas vias aéreas até os alvéolos. Lá, elas são fagocitadas por macrófagos e neutrófilos, causando a liberação de mediadores (possivelmente por ativar inflamassomos; Cap. 2) e promovendo reação inflamatória. Em contraste, as partículas maiores são removidas no nariz ou capturadas pela "escada rolante" mucociliar e, dessa forma, são menos perigosas.

O monóxido de carbono (CO) é um gás não irritante, incolor, insípido e inodoro. É produzido pela oxidação incompleta dos hidrocarbonetos (materiais carbonáceos). Suas fontes incluem motores automotivos, indústrias que utilizam combustíveis minerais, queima caseira de óleo e fumaça de cigarro. Os baixos níveis frequentemente encontrados no ar do ambiente podem contribuir para a deficiência na função respiratória, mas normalmente não são fatais. Contudo, pessoas que trabalham em ambientes confinados com elevada exposição à fumaça, como trabalhadores em túneis e garagens subterrâneas, podem desenvolver intoxicação crônica. O CO é incluído aqui como poluente atmosférico, mas também é uma causa importante de morte acidental e suicídio. Em uma garagem pequena e fechada, o escape do motor de um carro de corrida pode induzir a um coma letal em 5 minutos. O CO é um asfixiante sistêmico que mata por ligação à hemoglobina,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

assim impedindo o transporte de oxigênio. A hemoglobina apresenta afinidade 200 vezes maior pelo CO do que pelo O2. A carboxi-hemoglobina, formada pela ligação do CO, é incapaz de transportar oxigênio. A hipóxia conduz a uma depressão do sistema nervoso central (SNC), que se desenvolve de forma tão insidiosa que as vítimas frequentemente não têm ciência do risco iminente, e então ficam incapazes de se ajudar. A hipóxia sistêmica surge quando a hemoglobina está saturada em 20% a 30% com CO e a inconsciência e a morte geralmente ocorrem com 60% a 70% de saturação. O diagnóstico de intoxicação por CO baseia-se na detecção de altos níveis de carboxi-hemoglobina no sangue.

Morfologia

A intoxicação crônica por CO se desenvolve porque a carboxi-hemoglobina, uma vez formada, é surpreendentemente estável. Como resultado, mesmo com uma exposição em baixos níveis, mas persistente, de CO, a carboxi-hemoglobina pode se acumular em uma concentração sanguínea que ameaça a vida. A hipóxia em desenvolvimento lento pode provocar alterações isquêmicas cerebrais generalizadas, especialmente nos gânglios basais e núcleo lenticular. Com a interrupção da exposição ao CO, o paciente geralmente se recupera, mas pode haver sequelas neurológicas permanentes.

A **intoxicação aguda** por CO é geralmente consequência de exposição acidental ou tentativa de suicídio. Em indivíduos de pele clara, o envenenamento agudo é diferenciado por **uma coloração vermelho-cereja característica e generalizada na pele e membranas mucosas**, uma cor transmitida pela carboxi-hemoglobina. Se a morte ocorre rapidamente, as alterações morfológicas podem estar ausentes; com maior tempo de sobrevivência, o cérebro pode estar ligeiramente edematoso e com hemorragias puntiformes, além de alterações neuronais induzidas pela hipóxia. Essas alterações são inespecíficas; simplesmente apontam para um quadro de hipóxia sistêmica (Cap. 23). Em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vítimas que sobrevivem ao envenenamento por CO, a recuperação completa é possível; no entanto, algumas vezes, deficiências na memória, visão, audição e fala podem permanecer.

Poluição do Ar em Ambientes Fechados

À medida que as casas modernas estão cada vez mais "fechadas" para excluir o ambiente externo, o potencial de poluição do ar em ambientes fechados vem aumentando. O poluente mais comum é a fumaça do tabaco (discutido posteriormente), mas poluentes adicionais são CO, dióxido de nitrogênio (já mencionados como poluentes do ar atmosférico) e amianto (Cap. 13). Algumas observações sobre outros agentes são apresentados a seguir.

- *A fumaça da queima de materiais orgânicos*, que contém vários óxidos de nitrogênio e partículas de carbono, é um irritante que predispõe os indivíduos expostos a infecções pulmonares e pode conter hidrocarbonetos policíclicos cancerígenos. Estima-se que um terço do mundo queima materiais contendo carbono tais como madeira, esterco ou carvão vegetal em suas casas, para cozinhar os alimentos, aquecer ou iluminar o ambiente, principalmente em áreas em desenvolvimento.
- *O radônio*, um gás radioativo derivado do urânio, está amplamente presente no solo e nas casas. Embora a exposição ao radônio possa causar câncer de pulmão em mineradores de urânio (principalmente naqueles que fumam), não existem evidências de que as exposições crônicas de baixo nível nas residências aumentem o risco de câncer de pulmão, ao menos em não tabagistas.
- *Os bioaerossóis* podem conter agentes microbiológicos patogênicos, como aqueles que podem causar a doença dos Legionários, a pneumonia viral e o resfriado comum, assim como alérgenos derivados de pelos de animais, ácaros, fungos e bolores, os quais podem causar rinite, irritação ocular e até mesmo asma.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Doenças e poluição ambientais

- As doenças ambientais são condições causadas pela exposição a agentes químicos ou físicos no meio ambiente, local de trabalho e ambiente pessoal.
- As substâncias químicas exógenas, conhecidas como xenobióticos, entram no corpo através da inalação, ingestão e contato com a pele, e podem ser eliminadas ou se acumular na gordura, nos ossos, no cérebro e em outros tecidos.
- Os xenobióticos podem ser convertidos em produtos não tóxicos ou compostos tóxicos, por meio de um processo de reações dividido em duas fases que envolve o sistema do citocromo P-450.
- Os poluentes do ar mais comuns são o ozônio (que, em combinação com óxidos e materiais particulados, formam o *smog*), o dióxido de enxofre, os aerossóis ácidos e as partículas menores que 10 μm de diâmetro.
- O CO é um poluente do ar e importante causa de óbito por acidentes e suicídios; apresenta alta afinidade de ligação à hemoglobina, levando à asfixia sistêmica e consequente depressão do SNC.

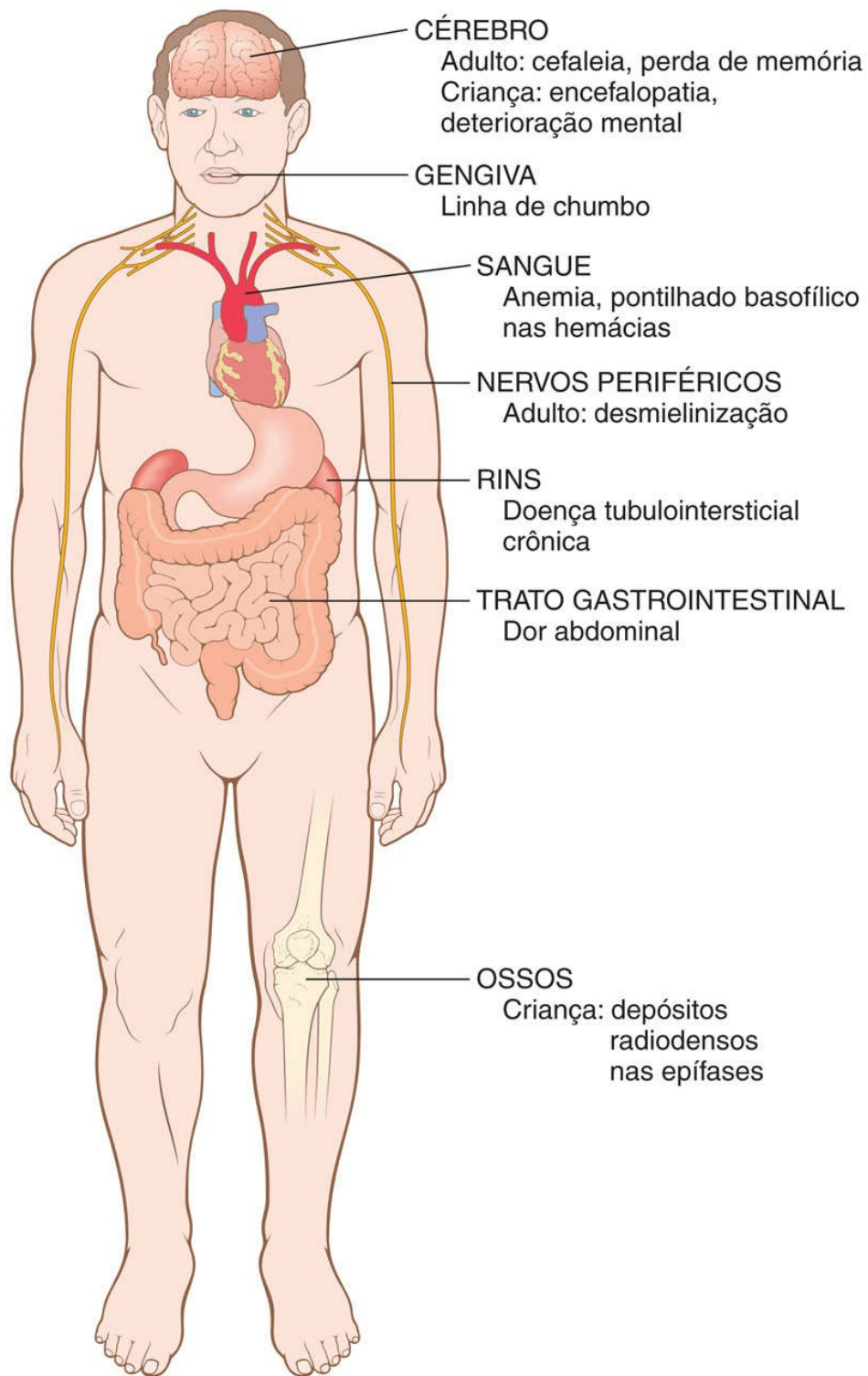
Metais como Poluentes Ambientais

Chumbo, mercúrio, arsênico e cádmio, os metais pesados mais frequentemente associados a efeitos nocivos em populações humanas, são considerados neste capítulo.

Chumbo

O chumbo é um metal facilmente absorvido que se liga a grupos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sulfidrila em proteínas e interfere no metabolismo do cálcio, provocando toxicidade hematológica, esquelética, neurológica, GI e renal. A exposição ao chumbo ocorre através do ar, água e alimentos contaminados. Na maior parte do século XX, as principais fontes de chumbo no ambiente eram as tintas para casas e a gasolina. Embora a utilização de tintas à base de chumbo e gasolina com chumbo tenha diminuído bastante, várias outras fontes de chumbo persistem no ambiente, tais como nas minerações, fundições, baterias e tintas em *spray*, e todas constituem riscos ocupacionais. Contudo, *a descamação da tinta contendo chumbo* em casas antigas e a contaminação do solo constituem os principais riscos para os mais jovens. Os níveis sanguíneos de chumbo em crianças que vivem em casas antigas que exibem tintas à base de chumbo ou que contêm poeira contaminada com chumbo, frequentemente excedem 5 μg/dL, levando à divulgação de recomendação pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de que medidas sejam tomadas para limitar exposições futuras. Um caso dramático de contaminação da água potável por chumbo ocorreu na cidade norte-americana de Flint, Michigan, no período de 2014 a 2016. A então conhecida "crise da água de Flint" ocorreu quando a fonte de abastecimento de água da cidade foi transferida do Lago Huron para o Rio Flint. Como a água do Rio Flint apresentava concentração mais alta de cloreto que as águas do lago, o chumbo era lixiviado das tubulações centenárias. Isso causou aumento nos níveis de chumbo na água da torneira acima do limite aceitável de 15 partes por bilhão (ppb) em cerca de 25% dos domicílios e, em alguns casos, este alcançou níveis tão altos como 13.200 ppb. Como resultado, entre 6 mil e 12 mil moradores apresentaram níveis de chumbo muito elevados no sangue. O chumbo ingerido é particularmente nocivo às crianças porque elas absorvem mais de 50% do chumbo dos alimentos, enquanto os adultos absorvem cerca de 15%. Uma barreira hematoencefálica mais permeável em crianças proporciona elevada suscetibilidade a danos cerebrais. As características clínicas da intoxicação por chumbo são mostradas na Figura 8.4.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 8.4 Características patológicas da intoxicação por chumbo.

A maior parte do chumbo absorvido (80%-85%) é incorporada aos dentes em desenvolvimento e aos ossos, onde compete com o cálcio, se liga a grupos fosfatos e possui uma meia-vida de 20 a 30 anos. Cerca de 5% a 10% do chumbo absorvido permanece no sangue e o restante é distribuído pelos tecidos moles. O excesso de chumbo é tóxico para os tecidos nervosos em adultos e crianças; as neuropatias periféricas predominam em adultos enquanto os efeitos centrais são mais comuns em crianças. Os efeitos da exposição crônica ao chumbo em crianças podem ser sutis, produzindo disfunção leve, ou podem ser maciças e letais. Em crianças pequenas, deficiências sensoriais, motoras, intelectuais e psicológicas foram descritas, incluindo QI reduzido, dificuldades de aprendizagem, retardo no desenvolvimento psicomotor e, em casos mais graves, cegueira, psicoses, convulsões e coma. Neuropatias periféricas induzidas por chumbo em adultos geralmente regridem com a eliminação da exposição, mas tanto as anormalidades periféricas quanto as do SNC em crianças geralmente são irreversíveis. Outros efeitos da exposição ao chumbo são citados adiante.

O excesso de chumbo interfere na remodelação normal da cartilagem calcificada e trabéculas ósseas primárias nas epífises em crianças, causando aumento da densidade óssea detectado por "linhas de chumbo" radiodensas (Fig. 8.5). Outro tipo de linhas de chumbo também pode ocorrer nas gengivas, em que o excesso de chumbo estimula a hiperpigmentação. *O chumbo inibe a cicatrização das fraturas* através do aumento da condrogênese e pelo atraso na mineralização da cartilagem. A excreção do chumbo ocorre por via renal, e as exposições agudas podem causar dano aos túbulos proximais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

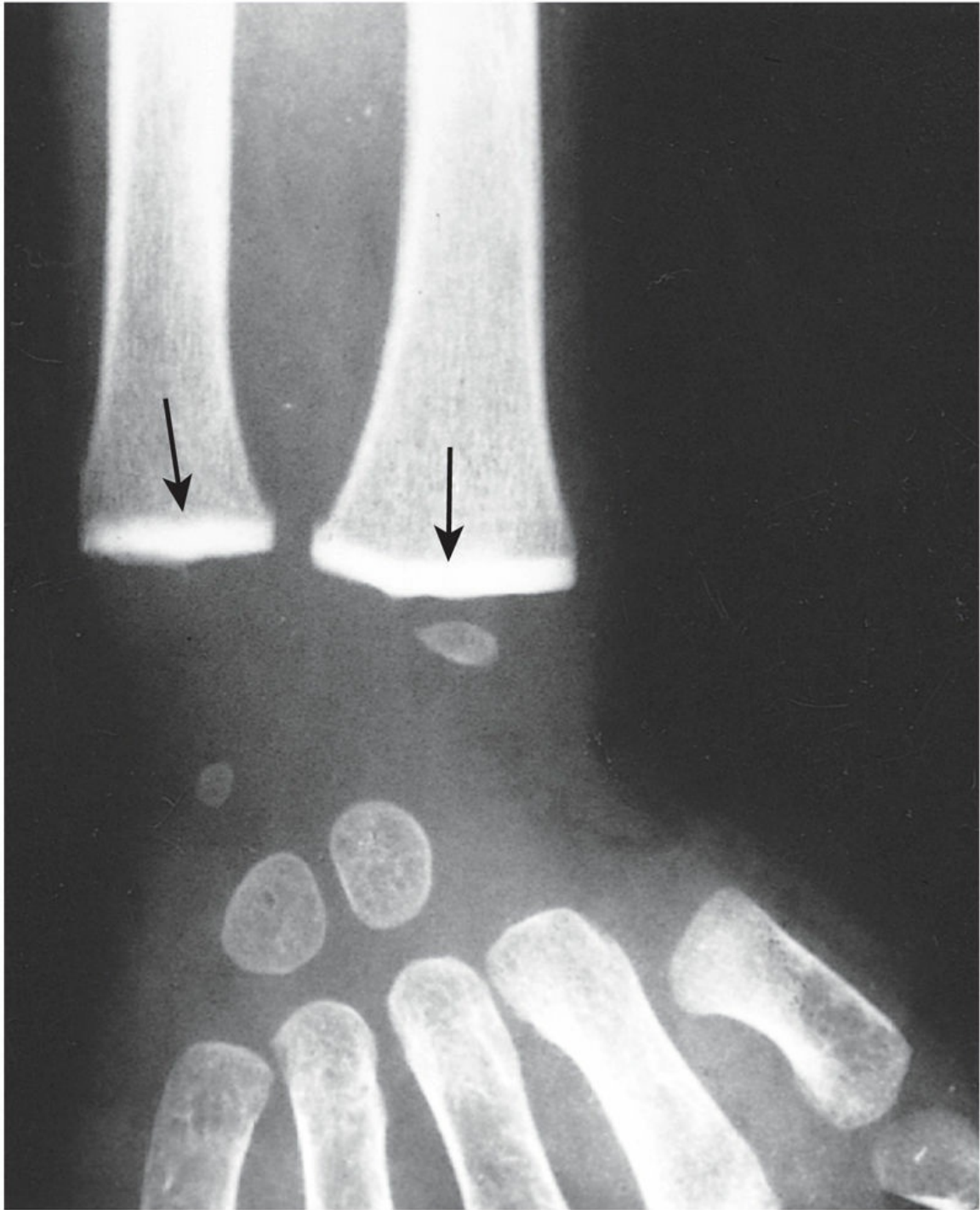



FIGURA 8.5 Intoxicação por chumbo. Remodelação prejudicada de cartilagem calcificada nas epífises (*setas*) do punho causou aumento acentuado na sua radiodensidade, tornando-as tão radiopacas quanto o osso cortical. (Cortesia do Dr. GW Dietz: Departament of Radiology, University of Texas Southwestern Medical School Dallas, Texas.)

O chumbo apresenta elevada afinidade por grupos sulfidrila e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

interfere na ação de duas enzimas envolvidas na síntese do grupo heme: ácido aminolevulínico desidratase e delta ferroquelatase. A incorporação de ferro ao grupo heme é afetada, levando à *anemia*. O chumbo também inibe as ATPases sódio e potássio dependentes nas membranas celulares, um efeito que pode aumentar a fragilidade dos glóbulos vermelhos, causando *hemólise*. O diagnóstico da intoxicação por chumbo requer vigilância constante. A suspeita pode ser estabelecida com base na detecção de alterações neurológicas em crianças ou anemia sem causa aparente com pontilhados basofílicos nas hemácias em adultos e crianças. Níveis sanguíneos elevados de chumbo e de protoporfirina eritrocitária livre (maiores que 50 μg/dL) ou, alternativamente, níveis de zinco-protoporfirina, são necessários para o diagnóstico definitivo. Em casos mais leves de exposição ao chumbo, a anemia pode ser a única anormalidade observada.

Morfologia

Os principais alvos anatômicos da toxicidade por chumbo são o sangue, a medula óssea, o sistema nervoso, o trato GI e os rins (Fig. 8.4).

Alterações sanguíneas são os primeiros sinais do acúmulo de chumbo e são bem específicas, consistindo em anemia microcítica e hipocrômica associada a um peculiar **pontilhado basofílico** nas hemácias. Essas alterações no sangue derivam da inibição da síntese do grupo heme nos progenitores eritrocitários da medula óssea. Outra consequência desse bloqueio é a formação de zinco-protoporfirina em vez do grupo heme. Deste modo, os níveis sanguíneos elevados de zinco-protoporfirina ou o seu produto, a protoporfirina eritrocitária livre, são importantes indicadores da intoxicação por chumbo.

A **lesão cerebral** tende a ocorrer em crianças. As alterações anatômicas subjacentes aos déficits funcionais mais sutis não estão totalmente definidas; entretanto, no extremo mais severo do espectro da intoxicação, as alterações incluem edema cerebral, desmielinização da substância branca cerebral e cerebelar e necrose

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dos neurônios corticais, acompanhada por proliferação astrocítica difusa. Em adultos, o SNC é afetado com menos frequência, mas em geral surge uma **neuropatia periférica desmielinizante**, tipicamente envolvendo neurônios motores que inervam os músculos mais utilizados. Em consequência, os músculos extensores do punho e dos dedos são frequentemente os primeiros a serem afetados, seguidos por paralisia dos músculos peroneais (**punho caído** e **pé caído**).

O **trato gastrointestinal** também é um local de grandes manifestações clínicas. A "cólica" de chumbo é caracterizada como uma dor abdominal mal localizada e extremamente severa.

Os **rins** podem desenvolver dano tubular proximal com inclusões intranucleares de chumbo. O dano renal crônico eventualmente provoca fibrose intersticial e, possivelmente, insuficiência renal e características sugestivas de gota ("gota saturnina"). Outras características da intoxicação por chumbo são apresentadas na Figura 8.4.

Mercúrio

O mercúrio, assim como o chumbo, liga-se com alta afinidade a grupos sulfidrila de certas proteínas, causando danos no SNC e em vários outros órgãos, tais como o trato GI e os rins. Os seres humanos têm utilizado o mercúrio de várias maneiras ao longo da história, inclusive como pigmento em pinturas de cavernas, cosméticos, remédio para sífilis e componente de diuréticos. Há tempos, a intoxicação através da inalação dos vapores de mercúrio foi reconhecida e associada a tremores, gengivite e comportamentos bizarros, como o do "Chapeleiro Maluco" em *Alice no país das maravilhas* de Lewis Carroll (antigamente o mercúrio era utilizado na fabricação de chapéus).

Atualmente, as principais fontes de exposição ao mercúrio são os peixes contaminados e os amálgamas dentários, os quais liberam vapores de mercúrio. Em algumas regiões do mundo, o mercúrio utilizado na mineração de ouro contaminou rios e córregos. O mercúrio inorgânico proveniente da desgaseificação natural da crosta

******ebook converter DEMO Watermarks*******

terrestre ou da contaminação industrial é convertido em compostos orgânicos, tais como o metilmercúrio pelas bactérias. O metilmercúrio entra na cadeia alimentar, e em peixes carnívoros como o peixe-espada, o tubarão e a anchova, em que o mercúrio pode atingir níveis um milhão de vezes mais alto do que na água circundante. Cerca de 90% do mercúrio ingerido é absorvido pelo trato GI. O consumo de peixes contaminados pela liberação de metilmercúrio na Baía de Minamata e no Rio Agano, no Japão, e o consumo de pão contendo grãos tratados com um fungicida à base de metilmercúrio, no Iraque, causaram morbidade generalizada e vários óbitos.

Os problemas de saúde associados ao episódio de Minamata tornaram-se conhecidos como "*doença de Minamata*" e incluem paralisia cerebral, surdez, cegueira e grandes defeitos no SNC em crianças expostas durante a fase intrauterina. *O cérebro em desenvolvimento é extremamente sensível ao metilmercúrio*; por essa razão, o CDC, nos Estados Unidos, recomendou que as gestantes evitem o consumo de peixes que sabidamente continham mercúrio.

O mercúrio ingerido pode lesionar o intestino causando ulcerações e diarreia sanguinolenta. Nos rins, o mercúrio pode causar necrose tubular aguda e falência renal.

Arsênico

Os sais de arsênico interferem em vários aspectos do metabolismo celular, provocando toxicidades mais acentuadas no trato GI, sistema nervoso, pele e coração. O arsênico era o veneno preferido de profissionais qualificados entre os membros das famílias Borgia e Medici na Itália Renascentista. Atualmente, a exposição ao arsênico é um importante problema de saúde em diversas partes do mundo. O arsênico é encontrado naturalmente no solo e na água, sendo utilizado em conservantes de madeira, herbicidas e outros produtos agrícolas. Pode ser liberado para o meio ambiente pelas indústrias de mineração e fundição. O arsênico pode ser encontrado em fitoterápicos da China e Índia e o trióxido de arsênio é considerado o tratamento padrão para a leucemia promielocítica aguda (Cap. 6). Grandes concentrações de arsênico inorgânico estão presentes nas águas subterrâneas de países

******ebook converter DEMO Watermarks*******

como Bangladesh, Chile e China. Cerca de 35 a 77 milhões de pessoas em Bangladesh bebem água contaminada com arsênico, sendo considerado um dos maiores riscos de câncer ambiental já identificado.

Se ingerido em grande quantidade, o arsênico provoca efeitos tóxicos agudos e se manifesta por dor abdominal severa, diarreia, arritmias cardíacas, choque, síndrome do desconforto respiratório, encefalopatia aguda e toxicidade dos sistemas cardiovascular, GI e SNC, os quais podem ser graves o suficiente para causar a morte. Esses efeitos podem ser atribuídos a interferências na fosforilação oxidativa mitocondrial. A exposição crônica ao arsênico causa hiperpigmentação e hiperceratose da pele, que podem ser seguidas pelo desenvolvimento de carcinomas de células escamosas e de células basais (não melanomas). Uma polineuropatia sensorimotora simétrica pode também se desenvolver. Os tumores de pele induzidos pelo arsênico diferem daqueles induzidos pela luz solar por surgirem nas palmas das mãos e plantas dos pés e por ocorrerem como lesões múltiplas. A exposição ao arsênico também está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma de pulmão. Os mecanismos da carcinogênese do arsênico na pele e no pulmão ainda não foram elucidados.

Cádmio

O cádmio é tóxico especialmente para os rins e pulmões, por mecanismos ainda incertos que podem envolver aumento na produção de ERO. Em oposição aos metais anteriormente discutidos, o cádmio é um agente tóxico relativamente moderno. É utilizado principalmente em baterias de níquel-cádmio, as quais geralmente são descartadas como lixo doméstico. O cádmio pode contaminar o solo e as plantas diretamente ou através de fertilizantes ou água de irrigação. Os alimentos são a fonte mais importante de exposição ao cádmio para a população em geral. A ingestão excessiva de cádmio pode provocar doença pulmonar obstrutiva, e a toxicidade renal, inicialmente caracterizada como uma lesão tubular, pode progredir para o estabelecimento de uma doença renal em estágio final. A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

exposição ao cádmio pode causar também anormalidades esqueléticas associadas a perda de cálcio. A água contaminada com cádmio utilizada na irrigação dos campos de arroz no Japão causou uma doença em mulheres pós-menopáusicas conhecida como "itai-itai" (ai-ai), uma combinação de osteoporose e osteomalacia associada à doença renal. Uma pesquisa recente mostrou que 5% da população dos Estados Unidos com idade igual ou superior a 20 anos apresenta níveis de cádmio urinário que, de acordo com os dados, podem causar lesão renal leve e aumento na perda de cálcio.

Resumo

Efeitos tóxicos dos metais pesados

- Chumbo, mercúrio, arsênico e cádmio são os metais pesados mais comumente associados a efeitos tóxicos em seres humanos.
- As crianças absorvem mais o chumbo ingerido que os adultos; para elas, a principal fonte de exposição é a tinta contendo chumbo.
- O chumbo em excesso causa defeitos no SNC em crianças e neuropatia periférica em adultos. O excesso de chumbo compete com o cálcio nos ossos e interfere na remodelação da cartilagem; além disso, provoca anemia.
- A principal fonte de exposição ao mercúrio são os peixes contaminados. O cérebro em desenvolvimento é altamente sensível ao metilmercúrio, que se acumula no cérebro e bloqueia canais de íons.
- A exposição do feto no útero a níveis elevados de mercúrio pode ocasionar a doença de Minamata, caracterizada por paralisia cerebral, surdez e cegueira.
- O arsênico é naturalmente encontrado no solo e na água, sendo um componente de alguns conservantes de madeira e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

herbicidas. O excesso de arsênico interfere na fosforilação oxidativa mitocondrial e causa efeitos tóxicos no trato gastrointestinal, SNC e sistema cardiovascular; a exposição por longo prazo causa polineuropatia, lesões na pele e carcinomas.

- O cádmio, oriundo de baterias de níquel-cádmio e fertilizantes químicos, pode contaminar o solo. O excesso de cádmio provoca doença pulmonar obstrutiva e lesão renal.

Exposições Industriais e Agrícolas

Mais de 10 milhões de lesões ocupacionais ocorrem anualmente nos Estados Unidos, e cerca de 65 mil pessoas morrem como consequência dessas lesões e doenças ocupacionais. A exposição aos agentes tóxicos industriais é tão variada quanto as próprias indústrias. Variam desde uma simples irritação das vias respiratórias causada por formaldeído ou vapores de amônia até cânceres de pulmão, induzidos pela exposição ao amianto, arsênico ou urânio. As doenças humanas associadas a exposições ocupacionais estão listadas na Tabela 8.2. Além dos metais tóxicos (discutidos anteriormente), outros agentes importantes que contribuem para o desenvolvimento de doenças ambientais incluem:

- *Solventes orgânicos* são amplamente utilizados em grande quantidade por todo o mundo. Alguns, como o *clorofórmio* e o *tetracloreto de carbono*, são encontrados em agentes desengordurantes, em produtos de limpeza a seco e nos removedores de tinta. A exposição aguda a altos níveis dos vapores desses agentes pode causar tonturas e confusão mental, levando à depressão do SNC e até mesmo ao coma. Níveis mais baixos são tóxicos para o fígado e os rins. A exposição ocupacional dos trabalhadores da indústria de borracha ao *benzeno* e ao *1,3-butadieno* aumenta o risco de leucemia. O benzeno é oxidado a um epóxido pelo CYP2E1 hepático, um componente do sistema enzimático P-450 já

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mencionado. O epóxido e outros metabólitos interrompem a diferenciação de células progenitoras na medula óssea, podendo causar aplasia medular e leucemia mieloide aguda.

- *Hidrocarbonetos policíclicos* são liberados durante a combustão do carvão e do gás, particularmente a temperaturas elevadas, como as utilizadas nas fundições de aço e também estão presentes no alcatrão e na fuligem. (Pott identificou a fuligem como a causa de cânceres de testículo em limpadores de chaminé em 1775, como mencionado no Capítulo 6.) Os hidrocarbonetos policíclicos estão dentre os mais potentes agentes carcinogênicos e as exposições industriais têm sido relacionadas como causas de câncer de pulmão e bexiga.
- *Organoclorados* (e os compostos orgânicos halogenados em geral) são produtos sintéticos lipofílicos que resistem à degradação. Importantes organoclorados utilizados como pesticidas incluem o DDT (diclorodifeniltricloroetano), seus metabólitos e agentes como o lindano, aldrina e dieldrina. Os organoclorados não pesticidas incluem os bifenilos policlorados (PCBs) e a dioxina (TCDD [2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina]). O DDT foi proibido nos Estados Unidos em 1973; no entanto, mais da metade da população americana apresenta níveis séricos detectáveis de p,p′-DDE, um metabólito do DDT de longa duração, incluindo aqueles nascidos após a proibição do DDT ser efetivada. O PCB e o TCDD também estão presentes no sangue da maior parte da população dos Estados Unidos. A intoxicação aguda por DDT em seres humanos causa toxicidade neurológica. A maior parte dos organoclorados consiste em desacopladores endócrinos e apresenta atividade antiestrogênica ou antiandrogênica em animais de laboratório, mas os efeitos a longo prazo na saúde de seres humanos ainda não foram completamente elucidados.
- *Organoclorados não pesticidas* incluem os bifenilos policlorados (PCBs) e a dioxina (TCDD [2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina]). As dioxinas e os PCBs podem causar doenças de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pele como foliculite e dermatose do tipo acneiforme, conhecida como cloracne, caracterizada por acne, formação de cistos, hiperpigmentação e hiperceratose, geralmente em torno da face e atrás das orelhas. Essas alterações podem estar acompanhadas por anormalidades no fígado e no SNC. Devido à indução do sistema enzimático P-450 pelos PCBs, trabalhadores expostos a essas substâncias podem apresentar metabolismo anormal. Os desastres ambientais no Japão e na China, no final da década de 1960, causados pelo consumo de óleo de arroz contaminado por PCB, envenenaram cerca de 2.000 pessoas em cada episódio. As manifestações primárias da doença (yusho no Japão e yu-cheng na China) foram a cloracne[*] e a hiperpigmentação da pele e das unhas.

- *Bisfenol A* (BPA) é utilizado na síntese do policarbonato, na fabricação de recipientes plásticos para água e alimentos e nas resinas epóxi que revestem quase todas as garrafas e latas de alimentos; como resultado, a exposição ao BPA é virtualmente ubíqua em seres humanos. Há tempos, o BPA foi reconhecido como um potencial desacoplador endócrino. Inúmeros estudos retrospectivos de grande porte associaram os níveis elevados do BPA na urina a doenças cardíacas em populações adultas. Além disso, as crianças que bebem em recipientes contendo BPA podem ser particularmente sensíveis aos seus efeitos endócrinos. Em 2010, o Canadá foi o primeiro país a listar o BPA como substância tóxica, e os maiores fabricantes de mamadeiras e "copos de canudinho" pararam de utilizar o BPA no processo de fabricação. No entanto, a extensão dos riscos para a saúde humana associados ao BPA permanece incerta, tornando-se importante a realização de estudos mais aprofundados.
- *Cloreto de vinila*, utilizado na síntese das resinas polivinílicas, pode causar angiossarcoma do fígado, um tipo raro de tumor hepático.
- A inalação de *poeiras minerais* causa doenças pulmonares crônicas e não neoplásicas denominadas pneumoconioses.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Esse grupo de doenças inclui aquelas induzidas por partículas orgânicas e inorgânicas, bem como doenças pulmonares não neoplásicas induzidas por fumaça e vapor químico. As pneumoconioses mais comuns são causadas por exposições à poeira mineral (na extração do carvão), à sílica (no jateamento de areia e corte de pedra), ao amianto (na mineração, fabricação e em obras de isolamento) e ao berílio (na mineração e fabricação). A exposição a esses agentes quase sempre ocorre no local de trabalho. No entanto, o aumento do risco de câncer como resultado da exposição ao amianto se estende aos familiares desses trabalhadores e a outras pessoas expostas fora do local de trabalho. As pneumoconioses e suas patogenias são discutidas no Capítulo 13.

Tabela 8.2

Doenças Humanas Associadas a Exposições Ocupacionais

Órgão/Sistema	Efeito(s)	Substância(s) tóxica(s)
Sistema cardiovascular	Doença cardíaca	CO, chumbo, solventes, cobalto, cádmio
Sistema respiratório	Câncer nasal Câncer pulmonar Doença pulmonar obstrutiva crônica Hipersensibilidade Irritação Fibrose	Álcool isopropílico, poeira de madeira Radônio, amianto, sílica, bis (clorometil) éter, níquel, arsênico, cromo, gás mostarda Poeira de grãos, poeira de carvão, cádmio Berílio, isocianatos Amônia, óxidos de enxofre, formaldeído Sílica, amianto, cobalto
Sistema nervoso	Neuropatias periféricas Marcha atáxica Depressão do SNC Cataratas	Solventes, acrilamida, cloreto de metila, mercúrio, chumbo, arsênico, DDT Clordano, tolueno, acrilamida, mercúrio Álcoois, cetonas, aldeídos, solventes Radiação ultravioleta
Sistema urinário	Toxicidade Câncer de bexiga	Mercúrio, chumbo, éteres de glicóis, solventes Naftilaminas, 4-aminobifenil, benzidina, produtos da borracha
Sistema reprodutor	Infertilidade masculina Infertilidade feminina Teratogênese	Chumbo, plastificantes do tipo ftalato Cádmio, chumbo Mercúrio, bifenil policlorinato
Sistema hematopoiético	Leucemia	Benzeno, radônio, urânio
Pele	Foliculite e dermatose acneiforme Câncer	Bifenil policlorinato, dioxinas, herbicidas Radiação ultravioleta
Trato GI	Angiossarcoma hepático	Cloreto de vinila

Dados de Leigh JP, Markowitz SB, Fahs M. et al. Occupational injury and illness in the United

******ebook converter DEMO Watermarks*******

States: estimates of costs, morbidity, and mortality. *Arch Intern Med* 157:1557, 1997: Michell FL: Hazardous waste. In Rom WN, editor: *Environmental and occupational medicine*, ed 2. Boston, 1992, Little, Brown, p 1275; e Levi PE: Classes of toxic chemicals. In Hodgson E, Levi PE editores: *A textbook of modern toxicology*. Stamford, CT, 1997, Appleton & Lange, pp 229.

SNC, sistema nervoso central; *CO,* monóxido de carbono; *DDT,* diclorodifeniltricloroetano; *GI,* gastrointestinal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Efeitos do tabaco

O tabaco é a causa exógena mais comum de câncer em seres humanos, sendo responsável por 90% das neoplasias malignas pulmonares. O principal responsável é o hábito de fumar cigarros, mas o tabaco sem fumaça em suas várias formas (rapé, fumo de mascar) também é prejudicial à saúde e constitui uma importante causa de câncer de boca. O uso de produtos contendo tabaco não cria apenas riscos pessoais, mas a inalação passiva da fumaça do tabaco no ambiente ("fumante passivo") pode causar câncer de pulmão em indivíduos não fumantes. Nos Estados Unidos, de 1998 a 2007, a incidência do tabagismo diminuiu modestamente, porém esta tendência não se confirmou e aproximadamente 20% dos adultos permaneceram fumantes. Nos últimos anos, a China tornou-se o maior produtor e consumidor de cigarros. A China tem aproximadamente 350 milhões de fumantes, que juntos consomem cerca de 33% de todos os cigarros fumados em todo o mundo. Fumar cigarros causa, mundialmente, mais de 4 milhões de mortes por ano, principalmente por doenças cardiovasculares, diversos tipos de cânceres e problemas respiratórios crônicos. Espera-se que 8 milhões de mortes anuais associadas ao tabaco ocorram até 2020, sendo que o maior aumento ocorrerá nos países em desenvolvimento. Das pessoas vivas atualmente, estima-se que 500 milhões morrerão por doenças relacionadas com o tabaco. Apenas nos Estados Unidos, o tabaco é responsável por mais de 400 mil mortes por ano, sendo um terço delas atribuídas ao câncer de pulmão.

O tabagismo é a maior causa evitável de morte humana. Ele reduz a sobrevida global de modo dose-dependente. Enquanto 80% dos indivíduos não fumantes estão vivos aos 70 anos, somente cerca de 50% dos fumantes sobrevivem até essa idade (Fig. 8.6). Parar de fumar reduz muito o risco de morte por câncer de pulmão e ainda apresenta efeito, embora menor, em indivíduos que pararam de fumar aos 60 anos. Serão discutidos a seguir alguns dos agentes presentes no tabaco e as doenças associadas ao seu consumo. Os efeitos adversos do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tabagismo em vários órgãos são mostrados na Figura 8.7.

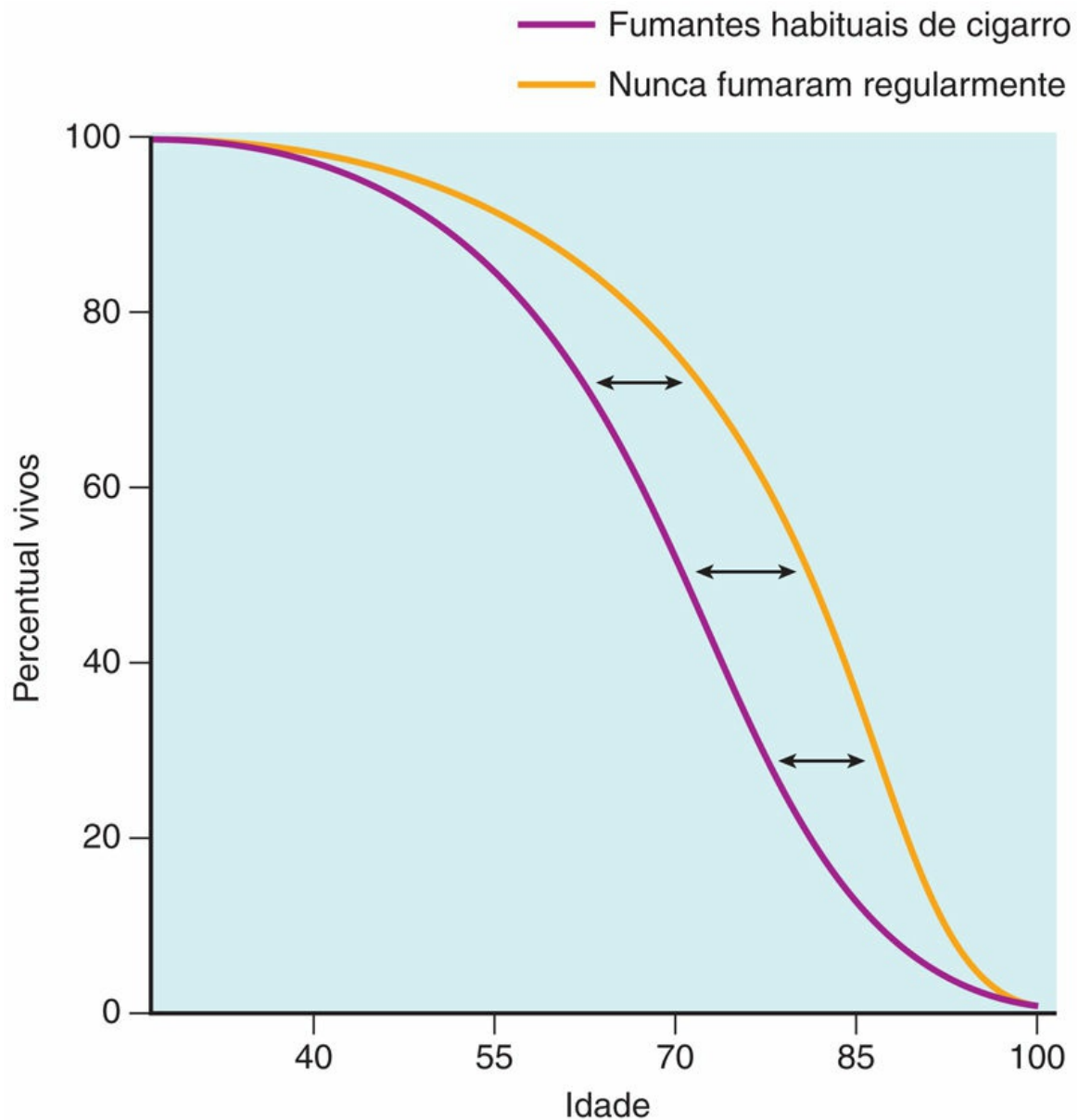



FIGURA 8.6 Os efeitos do tabagismo na sobrevida. O estudo comparou as taxas de mortalidade, relacionadas com idades específicas, para fumantes atuais com as taxas daqueles indivíduos que nunca fumaram regularmente (British Doctors Study). A diferença na sobrevida, calculada aos 75 anos, entre fumantes e não fumantes é de 7,5 anos. (Modificada de Stewart BW, Kleihues P. editor: *World Cancer Report.* Lyon, 2003, IARC Press.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

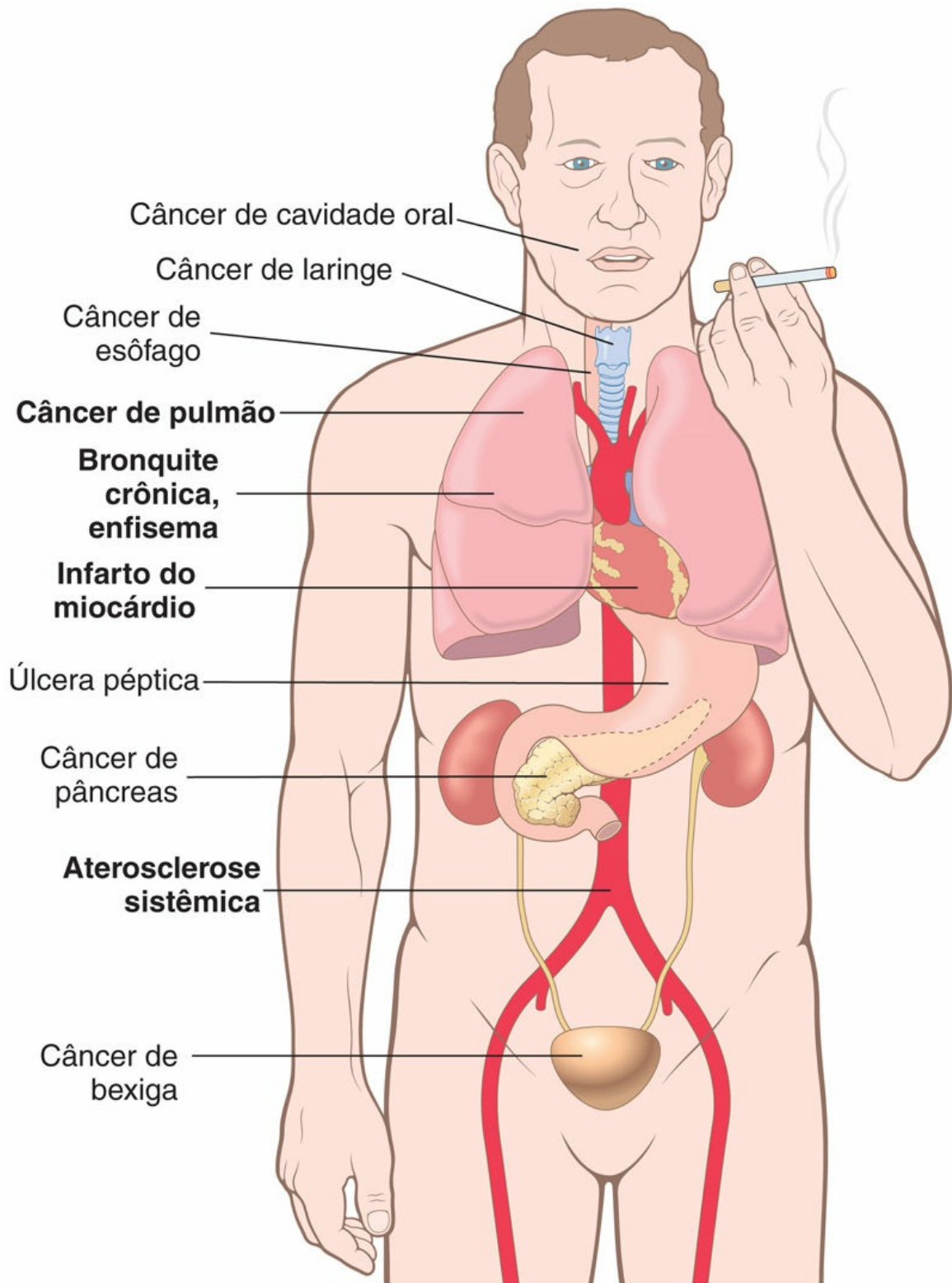



FIGURA 8.7 Efeitos adversos do tabagismo. Os mais comuns estão **em destaque**.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O número de substâncias químicas potencialmente nocivas da fumaça do tabaco é muito amplo; a Tabela 8.3 apresenta apenas uma lista parcial e inclui o tipo de lesão produzida por esses agentes. A nicotina, um alcaloide presente nas folhas de tabaco, não é a causa direta de doenças relacionadas com o tabaco, porém é altamente viciante. A nicotina se liga aos receptores no cérebro e, através da liberação de catecolaminas, é responsável pelos efeitos agudos do tabagismo, tais como aumento da frequência cardíaca e pressão sanguínea, assim como elevação da contratilidade e do débito cardíaco.

Tabela 8.3

Efeitos de Constituintes Selecionados da Fumaça do Tabaco

Substância	Efeito(s)
Alcatrão	Carcinogênese
Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos	Carcinogênese
Nicotina	Estimulação e depressão ganglionar, promoção tumoral
Fenol	Promoção tumoral, irritação da mucosa
Benzopireno	Carcinogênese
CO	Transporte e utilização do oxigênio prejudicados
Formaldeído	Toxicidade ciliar; irritação da mucosa
Óxidos de nitrogênio	Toxicidade ciliar; irritação da mucosa
Nitrosamina	Carcinogênese

As doenças mais comuns causadas pelo hábito de fumar cigarros afetam o pulmão e incluem enfisema, bronquite crônica e câncer de pulmão, todos discutidos no Capítulo 13. Os mecanismos responsáveis por algumas doenças induzidas pelo tabaco são descritos a seguir:

- *O efeito irritante direto sobre a mucosa traqueobrônquica* causa inflamação e aumento na produção de muco (bronquite). A fumaça do cigarro também induz o recrutamento de leucócitos para o pulmão, aumentando a produção local de elastase com subsequente lesão do tecido pulmonar, o que leva ao desenvolvimento de enfisema.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Carcinogênese*. Os componentes da fumaça do cigarro, especialmente os hidrocarbonetos policíclicos e as nitrosaminas (Tabela 8.4), são potentes carcinógenos em animais e, provavelmente, estão envolvidos no desenvolvimento de carcinomas de pulmão em seres humanos (Cap. 13). O risco de desenvolvimento de câncer de pulmão está relacionado com a intensidade da exposição, frequentemente expressa como "maços por ano" (p. ex., um maço por dia durante 20 anos equivale a 20 maços-ano) ou cigarros fumados por dia (Fig. 8.8). Além do câncer de pulmão, o tabagismo contribui para o desenvolvimento de cânceres na cavidade oral, no esôfago, no pâncreas e na bexiga. A Tabela 8.4 lista os carcinógenos específicos por órgão presentes na fumaça do tabaco. Além disso, o tabagismo multiplica o risco de doenças associadas a outros carcinógenos; exemplo bem conhecido é a incidência 10 vezes maior do carcinoma de pulmão em trabalhadores expostos ao amianto e nos mineradores de urânio tabagistas em comparação aos que não fumam. A combinação do tabaco (mascado ou fumado) com o etilismo apresenta efeitos multiplicadores sobre os riscos de desenvolvimento dos cânceres oral, laríngeo e esofágico. Um exemplo da interação carcinogênica destes vícios muito comuns é mostrado no câncer de laringe (Fig. 8.9).
- *A aterosclerose* e a sua principal complicação, o infarto do miocárdio, estão fortemente associadas ao tabagismo. Os mecanismos causadores provavelmente se relacionam com vários fatores, incluindo o aumento da agregação plaquetária e a diminuição do fornecimento de oxigênio ao miocárdio (devido à doença pulmonar associada à hipóxia relacionada com o CO da fumaça do cigarro), acompanhados do aumento da demanda por oxigênio e da redução do limiar da fibrilação ventricular. Quase um terço de todos os ataques cardíacos está associado ao fumo. O tabagismo apresenta um efeito multiplicador do risco quando combinado à hipertensão e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hipercolesterolemia.

- *O tabagismo durante a gravidez aumenta o risco de abortos espontâneos e partos prematuros*, além de causar retardo no crescimento intrauterino (Cap. 7); no entanto, o peso dos bebês ao nascimento de mães que pararam de fumar antes da gestação é normal.
- *A inalação passiva da fumaça ambiental do tabaco* está também associada a efeitos nocivos. Estima-se que o risco relativo de câncer de pulmão em não tabagistas expostos à fumaça ambiental é cerca de 1,3 vezes maior do que o risco daqueles não tabagistas não expostos. Nos Estados Unidos, cerca de 3.000 óbitos por câncer de pulmão em não tabagistas com idade superior a 35 anos podem ser atribuídos, a cada ano, à fumaça ambiental do tabaco. Ainda mais impressionante é o aumento do risco de aterosclerose coronariana e infarto do miocárdio fatal. Estudos relatam que, nos Estados Unidos, em torno de 30 mil a 60 mil óbitos por problemas cardíacos a cada ano estão associados à inalação passiva da fumaça. Crianças que vivem em casa com um adulto que fuma apresentam aumento na frequência de doenças respiratórias e asma. A inalação passiva da fumaça em indivíduos não tabagistas pode ser estimada através dos níveis sanguíneos da cotinina, um metabólito da nicotina. Nos Estados Unidos, os níveis médios de cotinina em não tabagistas diminuíram mais de 60% por volta do ano 2000, devido à adoção de políticas antifumo em locais públicos. Entretanto, a exposição passiva à fumaça do tabaco nas casas continua a ser uma grande preocupação de saúde pública, particularmente para as crianças. É evidente que o prazer momentâneo que um trago pode dar vem acompanhado de um alto preço, a longo prazo.

Tabela 8.4

Carcinógenos, Órgãos-Específicos Presentes no Tabaco

Órgão	Carcinógeno(s)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pulmão, laringe	Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos 4-(metilnitrosamina)-l-(3-piridil)-l-butanona (NNK) Polônio^{210}
Esôfago	N'-Nitrosornonicotina (NNN)
Pâncreas	NNK (?)
Bexiga	4-aminobifenil, 2-naftilamina
Cavidade oral: fumo	Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, NNK, NNN
Cavidade oral: rapé	NNK, NNN, ^{210}polônio

Dados de Szczesny LB, Holbrook JH: Cigarette smoking. In Rom WH, editor: *Environmental and occupational medicine*, ed 2. Boston, 1992, Little, Brown, pp 1211.

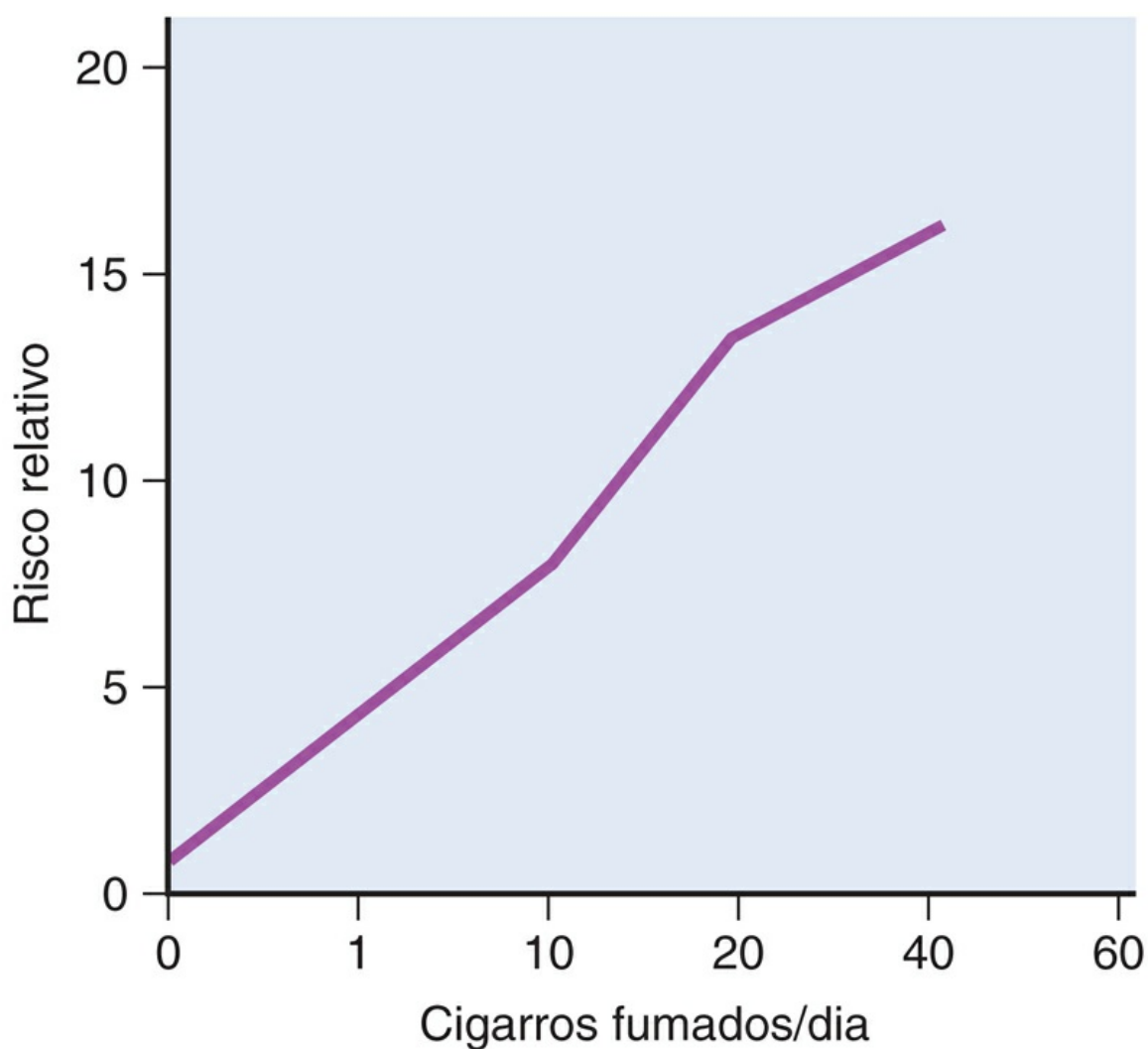



FIGURA 8.8 O risco de câncer de pulmão é determinado pelo número de cigarros fumados. (Dados de Stewart BW, Kleihues P, editores: World cancer report. Lyon, 2003, IARC Press.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

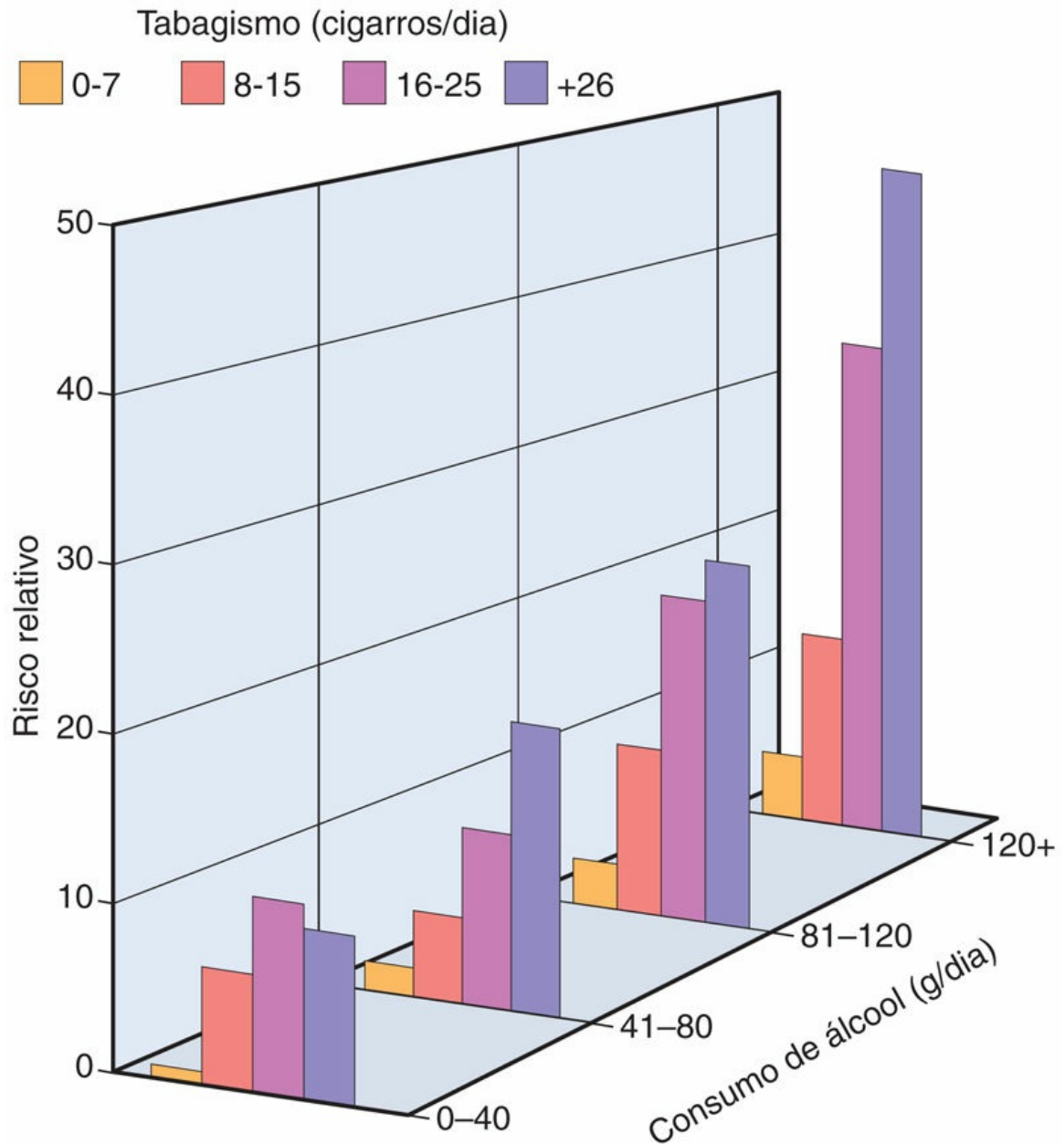



FIGURA 8.9 Aumento multiplicativo do risco de câncer de laringe a partir da interação entre o fumo de cigarro e o consumo de álcool. (Dados de Stewart BW, Kleihues P, editores: World cancer report. Lyon, 2003, IARC Press.)

Resumo

Efeitos do tabaco na saúde

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- O tabagismo é a maior causa evitável de morte humana.
- O tabaco contém mais de 2.000 compostos. Entre eles estão a nicotina, que é responsável pela dependência do tabaco e importantes carcinógenos – principalmente hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, nitrosaminas e aminas aromáticas.
- Aproximadamente 90% dos cânceres de pulmão ocorrem em fumantes. O tabagismo também está associado a aumento no risco de neoplasias malignas na cavidade oral, laringe, esôfago, estômago, bexiga e rins, bem como algumas formas de leucemia. O abandono do tabagismo reduz o risco de câncer de pulmão.
- O uso de tabaco sem fumaça é uma importante causa de cânceres orais. O tabaco interage com o álcool na multiplicação do risco de câncer de boca, laringe e esôfago e aumenta o risco de cânceres de pulmão devido à exposição ocupacional ao urânio, amianto e outros agentes.
- O tabagismo é um importante fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, infarto do miocárdio, doença vascular periférica e doença cerebrovascular. Nos pulmões, além do câncer, o tabagismo causa predisposição ao desenvolvimento de enfisema, bronquite crônica e doença obstrutiva crônica.
- O tabagismo durante a gestação aumenta o risco de aborto, parto prematuro e retardo de crescimento intrauterino.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Efeitos do álcool

O etanol é consumido, pelo menos em parte, por suas propriedades que alteram o humor; no entanto, quando consumido com moderação, seus efeitos são socialmente aceitáveis e não prejudiciais. Quando quantidades excessivas são utilizadas, o álcool pode causar importantes danos físicos e psicológicos. Neste capítulo são descritas as lesões que estão diretamente associadas com o consumo abusivo do álcool.

Apesar de toda a atenção direcionada às drogas ilícitas, o consumo abusivo do álcool é um perigo mais disseminado e afeta muito mais vidas. No mundo ocidental, 50% dos adultos ingerem bebidas alcoólicas e aproximadamente 5% a 10% sofrem de etilismo crônico. Estima-se que *existam mais de 10 milhões de etilistas crônicos nos Estados Unidos e que o consumo de álcool seja responsável por mais de 100 mil óbitos por ano.* Cerca de 50% dessas mortes resultam de acidentes causados por motoristas alcoolizados ou por homicídios e suicídios relacionados com o álcool e aproximadamente 15% são consequência de cirrose hepática.

Após o consumo, o etanol é absorvido inalterado no estômago e intestino delgado e então se distribui por todos os tecidos e fluidos corporais em proporção direta ao nível sanguíneo. Menos de 10% são excretados inalterados na urina, suor e respiração. A quantidade exalada é proporcional ao nível sanguíneo e serve de fundamentação para o teste respiratório utilizado para aplicação das leis. Uma concentração de 80 mg/dL no sangue constitui a definição legal de dirigir embriagado na maioria dos estados. Para um indivíduo normal, essa concentração de álcool pode ser alcançada após o consumo de três doses comuns, cerca de três garrafas (335 mL) de cerveja, 444 mL de vinho ou de 120-150 mL de bebidas destiladas com 80% de teor alcoólico. A sonolência ocorre com 200 mg/dL de álcool, o entorpecimento com 300 mg/dL e o coma com uma possível parada respiratória ocorre em níveis mais elevados. A taxa metabólica afeta o nível de álcool no sangue. Etilistas crônicos desenvolvem tolerância ao

******ebook converter DEMO Watermarks*******

álcool. Eles metabolizam o álcool a uma taxa maior do que a normal e, portanto, apresentam níveis de álcool menores do que a média após o consumo de igual quantidade de álcool. A maior parte do álcool no sangue é metabolizada em acetaldeído no fígado por três sistemas enzimáticos: álcool desidrogenase, isoenzimas do citocromo P-450 e catalase (Fig. 8.10). Destes, *a principal enzima envolvida no metabolismo de álcool é a álcool-desidrogenase*, localizada no citosol dos hepatócitos. Contudo, em níveis elevados de álcool no sangue, o sistema microssomal oxidante do etanol também apresenta um papel importante. Esse sistema envolve as enzimas do citocromo P-450, em especial a isoforma CYP2E1, localizada no retículo endoplasmático liso. A indução de enzimas do sistema p-450 pelo álcool explica o aumento da suscetibilidade de etilistas a outros compostos metabolizados pelo mesmo sistema enzimático, que inclui drogas (acetaminofeno, cocaína), anestésicos, carcinógenos e solventes industriais. Nota-se, contudo, que quando o álcool está presente no sangue em concentrações elevadas, ele compete com outros substratos do CYP2E1 e pode retardar o catabolismo de outras substâncias, potencializando seus efeitos. A catalase é menos importante, sendo responsável apenas por cerca de 5% do metabolismo do álcool. O acetaldeído produzido por esses sistemas é, por sua vez, convertido por acetaldeído desidrogenase em acetato, que é então utilizado na cadeia respiratória mitocondrial.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

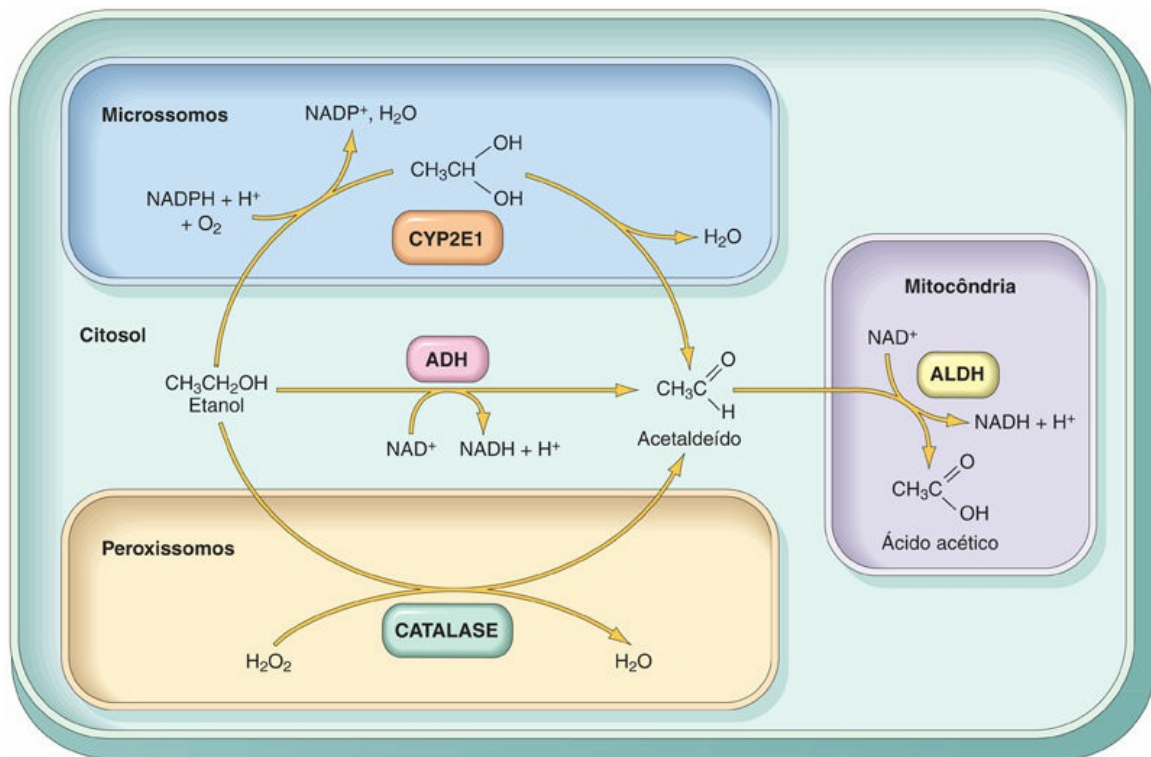



FIGURA 8.10 Metabolismo do etanol: oxidação do etanol em acetaldeído por três vias diferentes e a produção de ácido acético. Observe que a oxidação por álcool-desidrogenase (ADH) ocorre no citosol; o sistema do citocromo P-450 e sua isoforma CYP2E1 localizam-se no RE (microssomos) e a catalase se encontra nos peroxissomos. A oxidação do acetaldeído por aldeído-desidrogenase (ALDH) ocorre na mitocôndria. (Dados de Parkinson A: Biotransformation of xenobiotics. In Klassen CD, editor: Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons, ed. 6, New York, 2001, McGraw-Hill, pp 133.)

O metabolismo do etanol causa vários efeitos tóxicos. A seguir são listados apenas os mais importantes:

- *A oxidação do álcool* por álcool desidrogenase causa diminuição dos níveis de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+) e aumento de NADH (a forma reduzida de NAD^+). A coenzima NAD^+ é necessária para a oxidação dos ácidos graxos no fígado. Sua deficiência é a principal causa de acúmulo de lipídeos no fígado de etilistas. O aumento da proporção $NADH/NAD^+$ em etilistas também provoca acidose lática.
- *A toxicidade do acetaldeído* pode ser responsável por alguns dos efeitos agudos do álcool. O metabolismo do acetaldeído difere

******ebook converter DEMO Watermarks*******

entre as populações devido à variação genética. De forma mais notável, cerca de 50% dos asiáticos expressam uma forma defeituosa de acetaldeído desidrogenase. Após a ingestão de álcool, essas pessoas apresentam rubor, taquicardia e hiperventilação devido ao acúmulo de acetaldeído.

- *Geração de ERO.* O metabolismo do etanol no fígado através do CYP2E1 produz ERO e causa peroxidação lipídica das membranas plamáticas. Entretanto, os mecanismos exatos responsáveis pela lesão celular induzida pelo álcool ainda não foram totalmente definidos.
- *Liberação de endotoxinas.* O álcool pode causar liberação de endotoxinas (lipopolissacarídeos), uma toxina de bactérias gram-negativas da flora intestinal. A endotoxina estimula a liberação do fator de necrose tumoral (TNF) e de outras citocinas por macrófagos circulantes e por células de Kupffer no fígado, causando lesão celular.

O etilismo agudo exerce seus efeitos principalmente sobre o SNC, mas também pode provocar lesões hepáticas e gástricas reversíveis. Mesmo com a ingestão moderada de álcool, múltiplas gotículas de gordura se acumulam no citoplasma dos hepatócitos (*degeneração gordurosa ou esteatose hepática*). A lesão gástrica desenvolve-se sob a forma de *gastrite aguda e ulceração*. O álcool é um depressor do SNC que afeta primeiramente as estruturas subcorticais que modulam a atividade cortical cerebral. Consequentemente, há estimulação e disfunção cortical, motora e do comportamento intelectual. Atingindo níveis sanguíneos progressivamente maiores de álcool, os neurônios corticais e, posteriormente, os centros medulares inferiores são deprimidos, incluindo aqueles que regulam a respiração. Uma parada respiratória pode ocorrer em seguida.

O **etilismo crônico** não afeta apenas o fígado e o estômago, mas praticamente todos os outros órgãos e tecidos também. Os etilistas crônicos sofrem de morbidade significativa e apresentam menor expectativa de vida, relacionada principalmente com danos no fígado,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

trato GI, SNC, sistema cardiovascular e pâncreas.

- *O fígado* é o local principal de lesão crônica. Além das alterações gordurosas, mencionadas anteriormente, o etilismo crônico causa hepatite alcoólica e cirrose (Cap. 16). A cirrose está associada à hipertensão portal e a um aumento no risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.
- *No trato gastrointestinal*, o etilismo crônico pode causar hemorragia maciça proveniente de gastrite, úlcera gástrica ou varizes esofágicas (associadas à cirrose), podendo ser fatal.
- *Efeitos neurológicos.* A deficiência de tiamina é comum em etilistas crônicos; as principais lesões resultantes dessa deficiência são as neuropatias periféricas e a síndrome de Wernicke-Korsakoff (Tabela 8.9 e Cap. 23). Atrofia cerebral, degeneração cerebelar e neuropatia óptica também podem ocorrer.
- *Efeitos cardiovasculares.* O álcool apresenta diversos efeitos sobre o sistema cardiovascular. Uma lesão no miocárdio pode resultar no desenvolvimento de miocardiopatia congestiva dilatada (*miocardiopatia alcoólica*), discutida no Capítulo 11. Quantidades moderadas de álcool (uma dose por dia) foram relacionadas com o aumento dos níveis séricos das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e a inibição da agregação plaquetária, evitando, em consequência, o surgimento de doença arterial coronariana. Contudo, o consumo abusivo de álcool, na presença de lesões hepáticas, resulta na redução dos níveis de HDL, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de doença cardíaca. O etilismo crônico também está associado ao aumento da incidência de hipertensão.
- *Pancreatite*. A ingestão excessiva de álcool aumenta o risco de pancreatite aguda e crônica (Cap. 16).
- *Efeitos no feto*. O consumo do álcool durante a gestação – mesmo quando relatada ingestão em pequena quantidade – pode causar a síndrome alcoólica fetal. Ela consiste em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

microcefalia, retardo no crescimento e anormalidades faciais no recém-nascido, além de redução das funções mentais à medida que a criança cresce. É difícil estabelecer a quantidade de álcool consumido que pode provocar a síndrome alcoólica fetal, porém o consumo durante o primeiro trimestre da gestação é especialmente nocivo.

- *Carcinogênese*. O consumo crônico de álcool está associado ao aumento na incidência de cânceres na cavidade oral, esôfago, fígado e, possivelmente, câncer de mama em mulheres. Os mecanismos relacionados com este efeito carcinogênico são ainda incertos.
- *Desnutrição*. O etanol é uma fonte substancial de energia, mas frequentemente é consumido em detrimento dos alimentos (calorias vazias). Em consequência, associa-se o etilismo crônico à desnutrição e deficiências nutricionais, particularmente de vitaminas do complexo B.

Resumo

Álcool | metabolismo e efeitos na saúde

- O consumo abusivo agudo do álcool causa sonolência a níveis sanguíneos de aproximadamente 200 mg/dL. Estupor e coma podem se desenvolver a níveis sanguíneos mais elevados.
- O álcool é oxidado a acetaldeído no fígado principalmente pela enzima álcool desidrogenase e, em menor grau, pelo sistema do citocromo P-450 e pela enzima catalase. O acetaldeído é convertido em acetato na mitocôndria e utilizado na cadeia respiratória.
- A oxidação de álcool pela enzima álcool desidrogenase esgota o NAD (NAD^+), levando ao acúmulo de gordura no fígado e à acidose metabólica.
- Os principais efeitos do etilismo crônico são esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose, o que leva ao surgimento de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hipertensão portal e também aumenta o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

- O etilismo crônico pode causar hemorragia decorrente de gastrite e úlceras gástricas, neuropatia periférica associada à deficiência de tiamina e miocardiopatia alcoólica, além do aumento do risco de desenvolvimento de pancreatite aguda e crônica.
- O etilismo crônico é um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer na cavidade oral, laringe e esôfago. O risco é muito maior em indivíduos que utilizam, simultaneamente, o tabaco tanto pela forma inalada quanto pelo uso do tabaco sem fumaça.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Lesão por fármacos e uso abusivo de drogas

Lesão por Fármacos: Reações Adversas às Drogas

As reações adversas às drogas (RADs) referem-se aos efeitos indesejáveis após a administração de um medicamento em situação terapêutica convencional. Essas reações são extremamente comuns na prática médica e acredita-se que afetem de 7% a 8% dos pacientes internados em hospital. Aproximadamente 10% de tais reações são fatais. A Tabela 8.5 lista os achados patológicos comuns nas RADs e os fármacos envolvidos com maior frequência. Como mostrado na tabela, muitos dos fármacos envolvidos nas RADs, tais como agentes antineoplásicos, são altamente potentes e as RADs constituem um risco calculado para que a dose administrada alcance o efeito terapêutico máximo. Medicamentos comumente utilizados, como as tetraciclinas de longa duração, as quais são utilizadas para tratar diversas condições, incluindo a acne, podem causar reações localizadas ou sistêmicas (Fig. 8.11). Os estrogênios e os contraceptivos orais (COs), como são amplamente utilizados, são discutidos a seguir em mais detalhes. Além disso, o acetaminofeno e a aspirina, medicamentos que podem ser adquiridos sem receita médica, são causas importantes de superdosagem acidental ou intencional e, por isso, merecem um comentário especial.

Tabela 8.5

Algumas Reações Adversas Comuns aos Medicamentos e seus Agentes

Reação	Principais Medicamentos
Discrasias Sanguíneas*	
Granulocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia	Agentes antineoplásicos, imunossupressores e cloranfenicol
Anemia hemolítica, trombocitopenia	Penicilina, metildopa, quinidina

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Cutânea	
Urticária, máculas, pápulas, vesículas, petéquias, dermatite esfoliativa, erupções medicamentosas fixas, pigmentação anormal	Agentes antineoplásicos, sulfonamidas, hidantoínas, alguns antibióticos e vários outros agentes
Cardíaca	
Arritmias	Teofilina, hidantoínas
Miocardiopatias	Doxorrubicina, daunorrubicina
Renal	
Glomerulonefrite	Penicilamina
Necrose tubular aguda	Antibióticos aminoglicosídeos, ciclosporina, anfotericina B
Doença tubulointersticial com necrose papilar	Fenacetina, salicilatos
Pulmonar	
Asma	Salicilatos
Pneumonia aguda	Nitrofurantoína
Fibrose intersticial	Bussulfano, nitrofurantoína, bleomicina
Hepática	
Esteatose	Tetraciclina
Dano hepatocelular difuso	Halotano, isoniazida, acetaminofeno
Colestase	Clorpromazina, estrógenos, agentes contraceptivos
Sistêmica	
Anafilaxia	Penicilina
Síndrome do lúpus eritematoso (lúpus induzido por drogas)	Hidralazina, procainamida
SNC	
Zumbido e tontura	Salicilatos
Reações distônicas agudas e síndrome de Parkinson	Antipsicóticos de fenotiazina
Depressão respiratória	Sedativos

[*] Características presentes em praticamente metade de todos os óbitos relacionados com medicamentos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

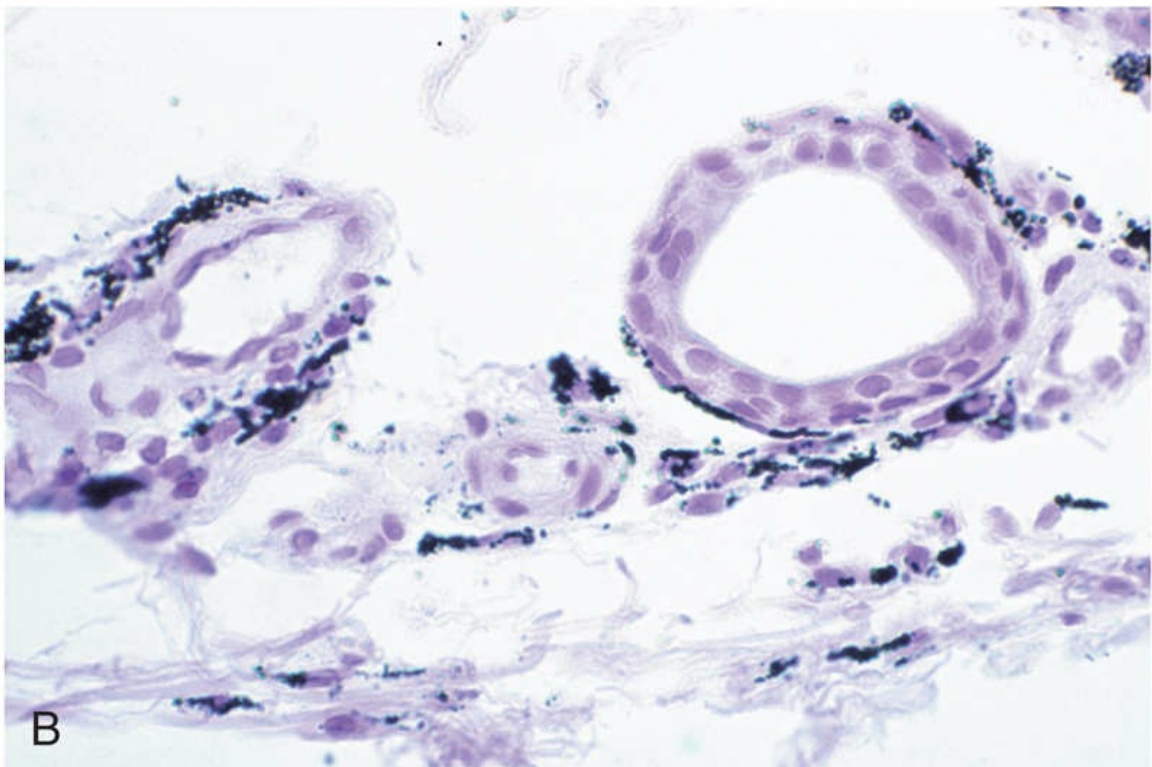



FIGURA 8.11 Reação adversa à minociclina, um derivado da tetraciclina de longa duração. (**A**) Pigmentação difusa azul-acinzentada do antebraço, secundária à administração de monociclina. (**B**) Deposição de partículas de metabólitos do fármaco/ferro/pigmento de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

melanina na derme. (A e B. Cortesia do Dr. Zsolt Argenyi, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)

Estrogênios Exógenos e Contraceptivos Orais

Terapia Hormonal na Menopausa (THM)

O tipo mais comum de THM (antigamente denominada terapia de reposição hormonal ou TRH) consiste na administração de estrogênios juntamente com um progestagênio. Devido ao risco de câncer uterino, a terapia apenas com estrogênio é utilizada somente em mulheres histerectomizadas. Inicialmente utilizada para amenizar os "fogachos" e outros sintomas da menopausa, estudos clínicos iniciais sugeriram que a THM em mulheres pós-menopausa poderia prevenir ou retardar a progressão da osteoporose (Cap. 21) e reduzir a probabilidade de infarto do miocárdio. Contudo, ensaios clínicos randomizados subsequentes produziram resultados diferentes. De acordo com estes, apesar de a THM reduzir o número de fraturas em mulheres sob tratamento, foi relatado também que, após 5 anos de tratamento, a combinação da THM aumentou o risco de câncer de mama (Cap. 19), acidente vascular encefálico e tromboembolismo venoso, porém não afetou a incidência da doença cardíaca coronariana. Entretanto, durante os últimos anos, houve reavaliação dos riscos e benefícios da THM. Estas análises mais recentes mostraram que **os efeitos da THM dependem do tipo de regime de terapia hormonal utilizado (combinação de estrogênio-progestina *versus* estrogênio isolado), da idade e do fator de risco da mulher no início do tratamento, da duração do tratamento e possivelmente da dose hormonal, formulação e via de administração**. O consenso recente da relação risco/benefício pode ser resumido da seguinte forma:

- *A combinação estrogênio-progestina* aumenta o risco de câncer de mama após um tempo médio de 5 a 6 anos. Em contraste, o estrogênio isolado em mulheres histerectomizadas está

******ebook converter DEMO Watermarks*******

associado a uma redução limítrofe no risco de câncer de mama.

- *A THM pode apresentar um efeito protetor contra o desenvolvimento da aterosclerose e da doença coronariana* em mulheres com menos de 60 anos de idade, porém não há proteção nas mulheres que iniciaram a THM em uma idade mais avançada. Esses dados corroboram a teoria de que pode haver uma janela terapêutica crítica para o surgimento dos efeitos da THM no sistema cardiovascular. Os efeitos protetores em mulheres mais jovens dependem, em parte, da resposta dos receptores de estrogênio no endotélio vascular saudável. No entanto, a THM não deve ser utilizada para a prevenção de doença cardiovascular ou outras doenças crônicas.
- *A THM aumenta o risco de acidente vascular encefálico e tromboembolismo venoso* (TEV), incluindo a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar. O aumento do TEV é mais acentuado nos primeiros dois anos de tratamento e em mulheres com outros fatores de risco, tais como imobilização e estados hipercoaguláveis, causados por mutações da protrombina ou do fator V de Leiden (Cap. 4). Se os riscos de TEV e acidente vascular encefálico são menores através da administração de estrogênio por via transdérmica do que por via oral, estudos futuros mais aprofundados são justificáveis.

Como pôde ser visto nessas associações, é complexa a avaliação dos riscos e benefícios quando se considera o uso de THM em mulheres. O sentimento atual é que esses agentes têm um papel na gestão dos sintomas da menopausa no período inicial, mas não devem ser utilizados a longo prazo para a prevenção de doenças crônicas.

Contraceptivos Orais

Embora os contraceptivos orais (Cos) venham sendo utilizados há muitas décadas, ainda persiste o conflito acerca de sua segurança e efeitos adversos. Eles quase sempre contêm estradiol sintético e uma quantidade variável de progestina ("COs combinados"), porém

******ebook converter DEMO Watermarks*******

algumas formulações contêm apenas progestinas. Os COs atualmente prescritos contêm uma quantidade menor de estrogênios (menos de 50 μg/dia) e claramente apresentam menos efeitos colaterais do que as formulações mais antigas. Por isso, os resultados de estudos epidemiológicos devem ser interpretados considerando-se a posologia. No entanto, há evidências razoáveis que corroboram as seguintes conclusões:

- *Carcinoma de mama*: A opinião prevalente é que os COs não causam aumento no risco do câncer de mama.
- *Câncer de endométrio e cânceres ovarianos*: Os COs apresentam efeito protetor contra esses tumores.
- *Câncer cervical*: Os COs podem aumentar o risco de carcinomas cervicais em mulheres infectadas pelo papilomavírus humano.
- *Tromboembolismo*: A maioria dos estudos indica que os COs, incluindo as formulações mais recentes de baixa dosagem (inferior a 50 μg de estrogênio), estão associados a um risco de três a seis vezes maior de trombose venosa e tromboembolismo pulmonar resultante do aumento da síntese hepática dos fatores de coagulação. Esse risco pode ser ainda maior com os novos COs de "terceira geração", que contêm progestinas sintéticas, especialmente em mulheres que são portadoras de mutação no fator V de Leiden. No entanto, para contextualizar essa complicação, o risco do tromboembolismo associado à utilização dos COs é cerca de duas a seis vezes menor que o risco de tromboembolismo relacionado com a gravidez.
- *Doença cardiovascular*: Há considerável incerteza sobre o risco de aterosclerose e infarto do miocárdio em usuárias de COs. Parece que os COs não aumentam o risco de doença arterial coronariana em mulheres com idade inferior a 30 anos ou em mulheres de idade mais avançada que não são tabagistas, entretanto, o risco se duplica em mulheres tabagistas com idade superior a 35 anos.
- *Adenoma hepático*: Há uma associação bem-definida entre a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

utilização de COs e esse tumor benigno hepático raro, especialmente em mulheres de idade mais avançada que utilizaram CO por períodos prolongados (Cap. 14).

Obviamente, os prós e contras dos CO devem ser analisados no contexto de sua ampla aplicabilidade e aceitação como método de contracepção que protege contra gestações não desejadas.

Acetaminofeno

Em doses terapêuticas, o acetaminofeno, um analgésico e antipirético largamente utilizado e adquirido sem receita médica, é conjugado predominantemente no fígado ao glicuronídeo ou ao sulfato. Cerca de 5% ou menos é metabolizado a NAPQI (N-acetil-p-benzoquinoneimina) através do sistema hepático P-450. No entanto, em doses muito elevadas, *a NAPQI se acumula, levando à necrose hepática centrolobular*. Os mecanismos da lesão produzida pela NAPQI incluem: (1) ligação covalente a proteínas hepáticas e (2) depleção de glutationa reduzida (GSH). A depleção de GSH torna os hepatócitos mais suscetíveis à morte celular causada por espécies reativas de oxigênio. O intervalo entre a dose terapêutica usual (0,5 g) e a dose tóxica (15 a 25 g) é grande e o fármaco normalmente é muito seguro. No entanto, superdosagens acidentais ocorrem em crianças e não são incomuns tentativas de suicídio utilizando-se o acetaminofeno, especialmente no Reino Unido. Nos Estados unidos, a toxicidade do acetaminofeno causa cerca de 50% das falências hepáticas agudas. A toxicidade se inicia com náuseas, vômitos, diarreia e, às vezes, choque, seguida pelo surgimento de icterícia em alguns dias. As superdosagens de acetaminofeno podem ser tratadas na fase inicial pela administração de N-acetilcisteína, a qual restaura os níveis de GSH. Em casos graves de superdosagens, ocorre insuficiência hepática e a necrose centrolobular pode se estender e acometer lóbulos inteiros; tais pacientes muitas vezes precisam de um transplante de fígado. Alguns pacientes também apresentam evidência de lesão renal concomitante.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Aspirina (Ácido Acetilsalicílico)

A superdosagem de *ácido acetilsalicílico* pode resultar da ingestão acidental por crianças pequenas ou tentativas de suicídio em adultos. As principais consequências adversas são metabólicas, com poucas alterações morfológicas. A princípio, *desenvolve-se alcalose respiratória seguida por acidose metabólica*, que frequentemente se torna fatal. Doses fatais podem ser mínimas, como 2 a 4 g em crianças e 10 a 30 g em adultos, porém foi relatada sobrevivência após doses cinco vezes maiores.

A toxicidade crônica por ácido acetilsalicílico (salicilismo) pode se desenvolver em indivíduos que ingerem 3 g ou mais diariamente (a dose utilizada para tratar condições inflamatórias crônicas). O salicilismo crônico manifesta-se por cefaleia, tontura, zumbido nos ouvidos (tinido), dificuldade de audição, confusão mental, sonolência, náuseas, vômitos e diarreia. As alterações no SNC podem evoluir para convulsões e coma. As consequências morfológicas de salicilismo crônico são variadas. Na maioria dos casos, observa-se gastrite erosiva aguda (Cap. 15), que pode causar hemorragia GI explícita ou discreta e levar ao surgimento de uma ulceração gástrica. Uma tendência hemorrágica pode aparecer simultaneamente à toxicidade crônica, pois o ácido acetilsalicílico inibe irreversivelmente a cicloxigenase plaquetária e bloqueia a capacidade de produção do tromboxano A_2, um ativador da agregação plaquetária (Cap. 4). Podem surgir hemorragias petequiais na pele e vísceras internas e a hemorragia proveniente das ulcerações gástricas pode ser intensa.

As misturas analgésicas registradas de ácido acetilsalicílico e fenacetina ou o seu metabólito ativo, o acetaminofeno, quando ingeridas por vários anos, podem provocar nefrite tubulointersticial com necrose papilar renal. Essa entidade clínica é denominada *nefropatia analgésica* (Cap. 14).

Lesão por Agentes Não Terapêuticos (Drogas)

O uso abusivo de drogas geralmente envolve o uso de substâncias que alteram o pensamento e vai além das normas de conduta terapêuticas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ou sociais. A dependência de drogas e a superdosagem (*overdose*) são graves problemas de saúde pública. As drogas mais comuns estão listadas na Tabela 8.6. Considerou-se aqui a cocaína, os opiáceos e a maconha, com breve menção a algumas outras drogas.

Tabela 8.6

Drogas Comuns

Classe	Alvo Molecular	Exemplos
Narcóticos opioides	Receptor opioide mu (agonista)	Heroína, hidromorfona (Dialudid) Oxicodona Metadona (Dolophine)
Sedativos-hipnóticos	Receptor GABA (agonista)	Barbitúricos Etanol Metaqualona (“Quaalude”) Glutetimida (Doriden) Eticlorvinol (Placidyl)
Estimulantes psicomotores	Transportador de dopamina (antagonista) Receptores de serotonina (toxicidade)	Cocaína Anfetamina 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (*i. e.*, ecstasy)
Drogas semelhantes à fenciclidina	Canal dos receptores do glutamato NMDA (antagonista)	Fenciclidina (PCP) (*i. e.*, “pó de anjo”) Cetamina
Canabinoides	Receptores de canabinoides CBI (agonista)	Maconha Haxixe
Nicotina	Receptor nicotínico da acetilcolina (agonista)	Produtos do tabaco
Alucinógenos	Receptores 5-HT2 da serotonina (agonista)	Dietilamida do ácido lisérgico (LSD) Mescalina Psilocibina

Dados de Hyman SE: A 28-year-old man addicted to cocaine. *JAMA* 286:2586, 2001.

CBI, receptor canabinoide tipo I; *GABA*, ácido γ-aminobutírico; *5-TH2*, 5-hidroxitriptamina; *NMDA*, N-metil-D-aspartato; *PCP*, I-(I-fenilciclo-hexil)piperidina.

Cocaína

Em 2014, estimou-se que havia 1,5 milhão de usuários de cocaína nos Estados Unidos, dos quais aproximadamente 15% a 20% eram usuários de “crack”, derivado da cocaína. A sua utilização é maior em adultos de 18 a 25 anos de idade, dos quais 1,4% relata o consumo de cocaína no último mês. Extraída a partir das folhas da planta de coca, a cocaína geralmente é preparada como pó solúvel em água, denominado hidrocloreto de cocaína; no entanto, quando vendida nas ruas, é deliberadamente misturada a talco em pó, lactose ou outras

******ebook converter DEMO Watermarks*******

substâncias de aparência semelhante. A cristalização do alcaloide puro, proveniente do hidrocloreto de cocaína, produz as pedras de crack (assim chamada por causa do barulho de estalo que faz quando aquecidas). As ações farmacológicas da cocaína e do crack são idênticas, porém o crack é muito mais potente. Ambas as formas podem ser inaladas, tragadas após a mistura com o tabaco, ingeridas ou injetadas por via subcutânea ou intravenosa.

A cocaína causa uma sensação de intensa euforia e agilidade mental, tornando-se uma das drogas que mais causam dependência. Animais experimentais pressionaram uma alavanca mais de 1.000 vezes e renunciaram à alimentação e à bebida para obter a droga. Em usuários de cocaína, embora a dependência física pareça não ocorrer, a dependência psicológica é profunda. Desejos intensos são particularmente graves nos primeiros meses após a abstinência e podem ser recorrentes por vários anos. A *overdose* aguda produz convulsões, arritmias cardíacas e parada respiratória. As mais importantes manifestações da toxicidade por cocaína estão listadas a seguir:

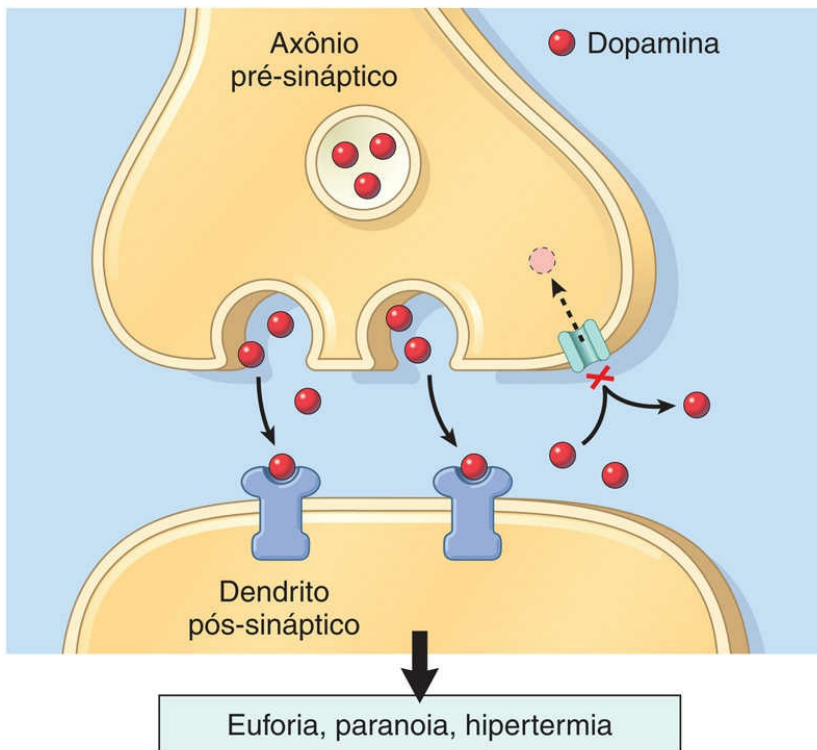
- *Efeitos cardiovasculares.* Os efeitos físicos mais graves de cocaína estão relacionados com a sua ação aguda no sistema cardiovascular. A cocaína é um agente simpatomimético (Fig. 8.12) tanto no SNC, onde bloqueia a recaptação de dopamina, quanto nas terminações nervosas adrenérgicas, onde bloqueia a recaptação da adrenalina e noradrenalina, enquanto estimula a liberação pré-sináptica da noradrenalina. O efeito final é o acúmulo desses neurotransmissores nas sinapses, resultando na estimulação excessiva, manifestada por taquicardia, hipertensão e vasoconstrição periférica. A cocaína também induz uma isquemia miocárdica, cuja origem é multifatorial. Ela causa também vasoconstricção da artéria coronária e promove a formação de trombos ao facilitar a agregação plaquetária. O tabagismo potencializa o vasoespasmo coronário induzido pela cocaína. Deste modo, pelo seu duplo efeito, causando aumento da demanda por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

oxigênio do miocárdio através de sua ação simpatomimética e ao mesmo tempo reduzindo o fluxo de sangue nas artérias coronárias, a cocaína frequentemente desencadeia uma isquemia do miocárdio, que pode levar ao desenvolvimento de infarto do miocárdio. A cocaína também pode desencadear arritmias letais por aumentar a atividade simpática, bem como pela interrupção do transporte normal dos íons (K^+, Ca^{2+}, Na^+) no miocárdio. Esses efeitos tóxicos não são, necessariamente, dose-dependentes, e um evento fatal pode ocorrer em um indivíduo que utiliza a cocaína pela primeira vez, com uma dose considerada típica que altera o humor.

- *Efeitos no SNC*. Os achados mais comuns no SNC são a hiperpirexia (que se acredita ser causada por aberrações das vias dopaminérgicas que controlam a temperatura do corpo) e as convulsões.
- *Efeitos no feto*. Em gestantes, a cocaína pode causar redução do fluxo sanguíneo para a placenta, resultando em hipóxia fetal e aborto espontâneo. O desenvolvimento neurológico pode ser prejudicado nos fetos de gestantes que são usuárias crônicas de drogas.
- *Uso crônico de cocaína*. O uso crônico pode causar (1) perfuração do septo nasal em usuários que "cheiram", (2) redução da capacidade de difusão pulmonar em usuários que inalam a fumaça e (3) desenvolvimento de miocardiopatia dilatada.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

SINAPSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

NEURÔNIO SIMPÁTICO – INTERFACE DA CÉLULA-ALVO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

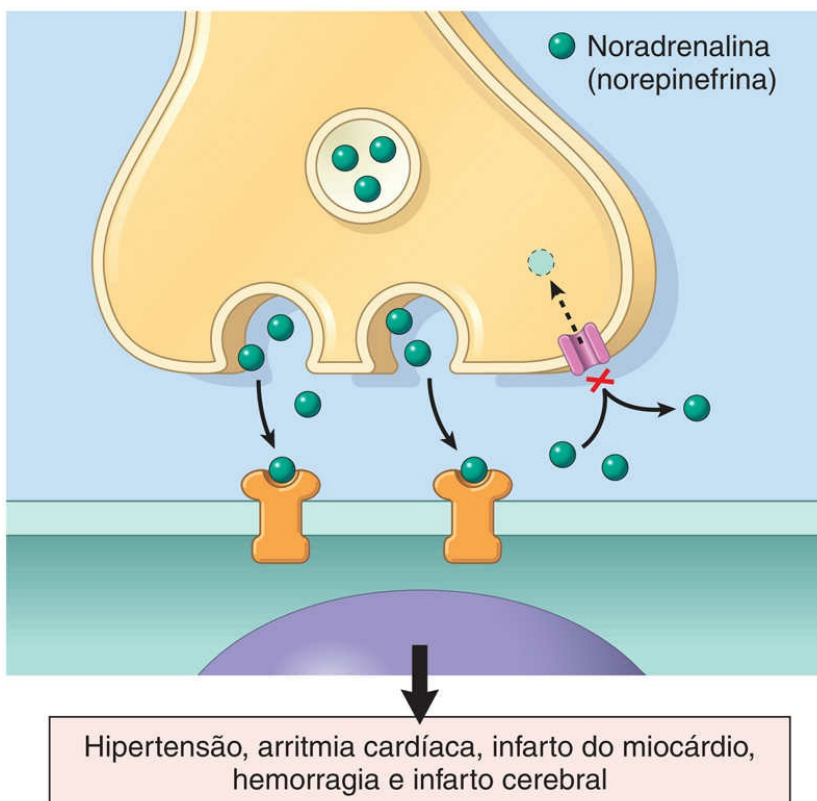



FIGURA 8.12 O efeito da cocaína na neurotransmissão. A droga inibe a recaptação dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina (norepinefrina) nos sistemas nervoso central e periférico.

Heroína e Outros Opioides

A heroína é um opioide derivado da planta da papoula, que causa dependência e está intimamente relacionado com a morfina. Seus efeitos são ainda mais prejudiciais do que os da cocaína. Entretanto, estima-se que quase 4 milhões de pessoas nos Estados Unidos utilizaram heroína pelo menos uma vez e que, em 2012, mais de 650 mil pessoas utilizaram essa droga em algum momento durante o ano. Quando vendida nas ruas, a heroína está misturada (diluída) com um adulterante (em geral, talco ou quinina); assim, a quantidade em cada dose não somente é variável, mas também desconhecida pelo comprador em muitas das vezes. A heroína, juntamente com quaisquer substâncias contaminantes, geralmente é autoadministrada por via intravenosa ou subcutânea. Os efeitos são variados e incluem euforia, alucinações, sonolência e sedação. A heroína apresenta ampla variedade de efeitos físicos adversos que podem ser categorizados de acordo com sua origem em (1) ação farmacológica do agente, (2) reações aos "agentes de corte" ou contaminantes misturados, (3) reações de hipersensibilidade à droga ou aos seus adulterantes e (4) doenças contraídas através de agulhas compartilhadas. A seguir estão alguns dos efeitos adversos mais importantes da heroína:

- *Morte súbita*. A morte súbita, geralmente relacionada com *overdose*, é um risco sempre presente porque a pureza da droga geralmente é desconhecida e pode variar de 2% a 90%. Nos Estados Unidos, estima-se que a incidência anual de morte súbita entre os usuários crônicos esteja entre 1% e 3%. Às vezes, a morte súbita ocorre devido à perda de tolerância à droga, após um período de encarceramento (prisão), por exemplo. Os mecanismos da morte incluem depressão respiratória profunda, arritmia, parada cardíaca e edema pulmonar.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Doença pulmonar*. As complicações pulmonares incluem edema, embolia séptica, abscesso pulmonar, infecções oportunistas e granulomas de corpo estranho, oriundos do talco e outros adulterantes. Embora os granulomas ocorram principalmente nos pulmões, estes também podem ser encontrados no baço, fígado e linfonodos que drenam os membros superiores. O exame sob luz polarizada muitas vezes destaca os cristais de talco, às vezes englobados pelas células gigantes do tipo corpo estranho.
- *Infecções*. As complicações infecciosas são comuns. Os locais mais comumente afetados são a pele e o tecido subcutâneo, válvulas cardíacas, fígado e pulmões. Em uma série de pacientes dependentes internados em um hospital, mais de 10% tinham endocardite, que muitas vezes se apresenta de forma peculiar, envolvendo as válvulas cardíacas do lado direito, particularmente a tricúspide. A maioria dos casos é causada por *Staphylococcus aureus*, porém fungos e uma multiplicidade de outros organismos também têm sido implicados. A hepatite viral é a infecção mais comum entre os dependentes e é adquirida através do compartilhamento de agulhas infectadas. Nos Estados Unidos, essa prática conduziu também a uma incidência muito alta de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em usuários de drogas intravenosas.
- *Lesões de pele*. As lesões cutâneas são provavelmente o sinal revelador mais frequente do vício em heroína. As alterações agudas incluem abscessos, celulite e ulcerações devido às injeções subcutâneas. As cicatrizes nos locais da injeção, a hiperpigmentação sobre as veias comumente utilizadas e veias trombosadas são as sequelas usuais de repetidas inoculações intravenosas.
- *Problemas renais*. A doença renal é um perigo relativamente comum. As duas formas mais frequentemente encontradas são a amiloidose (geralmente secundária a infecções cutâneas) e a glomeruloesclerose focal, as quais induzem uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proteinúria elevada e a síndrome nefrótica.

Tragicamente, devido à disponibilidade mais ampla de opioides por prescrição médica, tais como a hidrocodona e a oxicodona, uma epidemia de uso abusivo de opioides surgiu, a qual supera aquela associada ao uso abusivo de heroína. Em 2014, estimou-se que 4,3 milhões de americanos estavam envolvidos em uso não médico de opioides prescritos e que as *overdoses* por opioides prescritos levaram a aproximadamente 19 mil mortes, principalmente por insuficiência respiratória. Além disso, um número crescente de usuários de heroína inicia seu uso com opioides prescritos por médicos, depois troca o opioide pela heroína, porque é um hábito consideravelmente menos dispendioso. Esta tendência está subjacente (implícita) a uma quase duplicação do uso de heroína nos Estados Unidos entre 2005 e 2012. Os esforços atuais estão focados em tornar os antagonistas de opioides amplamente disponíveis para os primeiros atendentes da área da saúde, o que já evitou várias mortes, além da fiscalização mais severa do uso de opioides prescritos visando limitar o seu uso abusivo.

Maconha (Marijuana)

A maconha ou "erva" é a droga ilegal mais consumida no mundo. A partir de 2014, 22,2 milhões de pessoas nos Estados Unidos (7% da população) admitiram o consumo da droga durante o mês anterior. Nos Estados Unidos, vários estados legalizaram o uso "recreativo" da maconha e mais estados parecem estar preparados para a legalização; deste modo, seu *status* de droga ilícita está sendo reavaliado.

A maconha é preparada a partir das folhas da planta *Cannabis sativa*, que contêm a substância psicoativa Δ^9-tetraidrocanabinol (THC). Quando a maconha é utilizada através do fumo, cerca de 5% a 10% do teor de THC é absorvido. Apesar de inúmeros estudos, a questão central sobre o fato de a droga possuir efeitos adversos físicos e funcionais persistentes ou não ainda permanece sem solução. Alguns dos efeitos indesejáveis, baseados em observações incidentais, podem ser reações alérgicas ou idiossincráticas, ou ainda possivelmente relacionadas com os contaminantes adicionados no preparo e não aos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

efeitos farmacológicos da maconha. Por outro lado, os efeitos benéficos do THC incluem a sua capacidade de reduzir a pressão intraocular no glaucoma e de combater intratáveis náuseas secundárias à quimioterapia contra o câncer.

As consequências orgânicas e funcionais sobre o SNC de indivíduos que consomem a maconha têm recebido uma avaliação minuciosa. O consumo da maconha é bem reconhecido por distorcer a percepção sensorial e prejudicar a coordenação motora, porém esses efeitos agudos geralmente desaparecem em 4 a 5 horas. Com o uso contínuo, essas alterações podem progredir para deficiências cognitivas e psicomotoras, tais como a incapacidade de avaliar o tempo, a velocidade e a distância. Entre os adolescentes, tais deficiências, muitas vezes, resultam em acidentes de automóvel. A maconha aumenta a frequência cardíaca e, às vezes, a pressão sanguínea, podendo causar angina em pessoas com doença arterial coronariana.

Os pulmões são afetados pelo consumo crônico da maconha; laringite, faringite, bronquite, tosse, rouquidão e sintomas semelhantes à asma já foram descritos, juntamente com obstrução discreta das vias aéreas, mas significativa. O fumo de cigarro contendo maconha, em comparação a um cigarro contendo tabaco, está associado a um aumento de três vezes na quantidade de alcatrão inalado e retido nos pulmões, como consequência de uma inalação mais profunda e de uma respiração mais longa.

Outras Drogas Ilícitas

A variedade de drogas que já foram experimentadas por indivíduos que buscam "novas experiências" ("altos", "baixos", "experiências fora do corpo") é impressionante. Essas drogas incluem diversos estimulantes, depressivos, analgésicos e alucinógenos. Dentre estes estão o PCP (1-(1-fenilciclo-hexil) piperidina) ou fenciclidina e a cetamina (agentes anestésicos relacionados); a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), o alucinógeno mais potente conhecido; o "ecstasy", (3,4-metilenodioximetanfetamina [MDMA]) e os "sais de banho", catinonas sintéticas semelhantes quimicamente ao khat (planta), um estimulante largamente utilizado na África Oriental. Os efeitos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

deletérios, a longo prazo, de quaisquer desses agentes são pouco conhecidos. Os efeitos agudos do LSD são imprevisíveis e relacionados com humor, afeto, pensamento e, algumas vezes, levam a comportamentos bizarros e perigosos. O uso crônico de *ecstasy* pode esgotar a serotonina do SNC, podendo provocar distúrbios do sono, depressão, ansiedade e comportamento agressivo.

Resumo

Lesões causadas por drogas

- Medicamentos terapêuticos (reações adversas a fármacos) ou agentes não terapêuticos (drogas) podem causar lesões.
- Agentes antineoplásicos, tetraciclinas de longa duração e outros antibióticos, formulações da terapia de reposição hormonal (TRH) e contraceptivos orais, acetaminofeno e ácido acetilsalicílico (Aspirina®) são os fármacos mais frequentemente envolvidos.
- A TRH aumenta o risco de câncer de endométrio e de mama e também tromboembolismo, mas não parece conferir proteção contra doença cardíaca isquêmica. Os COs apresentam um efeito protetor contra o câncer de endométrio e de ovário, porém aumentam o risco de tromboembolismo e adenomas hepáticos.
- A superdosagem de acetaminofeno pode causar necrose hepática centrolobular, levando à insuficiência hepática. O tratamento precoce com agentes que restauram os níveis de GSH pode limitar a toxicidade. O ácido acetilsalicílico bloqueia a produção de tromboxano A2, o que pode levar ao desenvolvimento de ulceração gástrica e hemorragia.
- As drogas mais comuns incluem os sedativos-hipnóticos (barbitúricos, etanol), estimulantes psicomotores (cocaína, anfetamina, ecstasy), narcóticos opioides (heroína, metadona,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

oxicodona), alucinógenos (LSD, mescalina) e os canabinoides (maconha e haxixe). Eles apresentam efeitos variados em diferentes órgãos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Lesão por agentes físicos

As lesões induzidas por agentes físicos são divididas nas seguintes categorias: trauma mecânico, lesão térmica, lesão elétrica e lesão produzida por radiação ionizante. Cada categoria é considerada separadamente.

Trauma Mecânico

As forças mecânicas podem causar uma variedade de tipos de lesões. O tipo de lesão depende do formato do objeto de colisão, da quantidade de energia descarregada no momento do impacto e dos tecidos ou órgãos que suportam o impacto. As lesões ósseas e na cabeça resultam em danos peculiares e são discutidas posteriormente (Cap. 23). Todos os tecidos moles reagem de modo similar às forças mecânicas e os padrões de lesão podem ser classificados em abrasões, contusões, lacerações, feridas incisas e feridas puntiformes (Fig. 8.13).

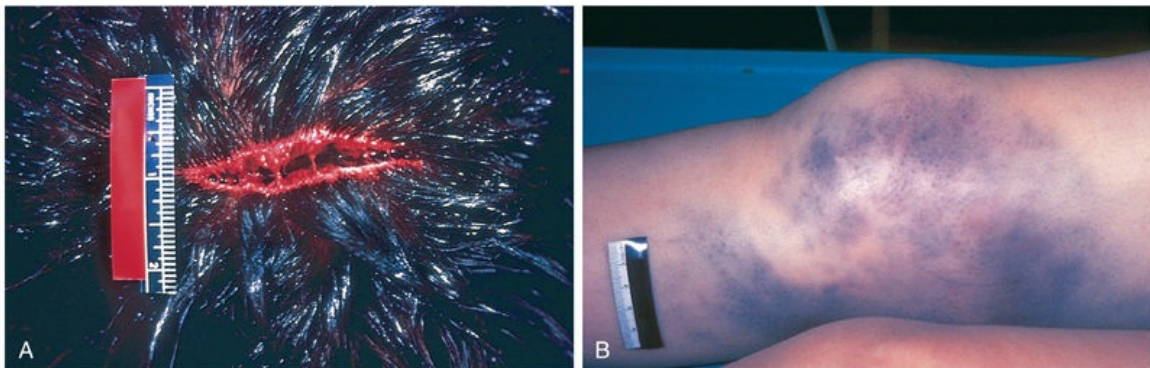



FIGURA 8.13 (**A**) Laceração do couro cabeludo: os filamentos em ponte de tecido fibroso são evidentes. (**B**) Contusão resultante de trauma fechado. A pele está intacta, mas a hemorragia de vasos subcutâneos produziu extensa alteração na cor. (A e B. Da coleção de imagens destinadas ao ensino do Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Uma **abrasão** é uma ferida produzida pela raspagem ou fricção da superfície da pele, resultando em lesões da camada superficial. As abrasões típicas da pele removem apenas a camada epidérmica. Uma **contusão**, ou hematoma, é uma ferida geralmente produzida por trauma contundente, sendo caracterizada por dano ao vaso e extravasamento de sangue para os tecidos. Uma **laceração** é uma ruptura ou estiramento do tecido, provocada pela aplicação de força por um objeto rombo. Ao contrário das incisões, a maioria das lacerações apresenta ligações dos vasos sanguíneos intactos e bordas denteadas e irregulares. Uma **ferida incisa** é causada por instrumento cortante e provoca o rompimento das ligações dos vasos sanguíneos. Uma **ferida puntiforme** é geralmente causada por instrumento longo e estreito, sendo denominada **penetrante** quando o instrumento perfura o tecido e **perfurante** quando ele atravessa um tecido e origina também um orifício de saída. Os ferimentos por arma de fogo são formas especiais de feridas puntiformes que exibem características distintas e importantes para o patologista forense. Por exemplo, uma lesão por arma de fogo disparada de perto deixa queimaduras de pólvora, enquanto um tiro disparado a mais de 1,22 ou 1,52 m de distância não apresenta essa característica.

Uma das causas mais comuns de lesão mecânica é o **acidente de automóvel**. As lesões típicas resultam de (1) bater em uma parte do interior do veículo ou ser atingido por objetos que entram no compartimento dos passageiros durante o acidente, como as peças de motores, (2) ser lançado para fora do veículo ou (3) ficar preso em um veículo em chamas. O padrão das lesões está associado ao envolvimento de um ou dos três mecanismos supracitados. Por exemplo, em uma colisão frontal, um padrão de lesão comum observado no motorista que não está usando o cinto de segurança inclui trauma na cabeça (impacto no para-brisa), no tórax (impacto no volante de direção) e nos joelhos (impacto no painel). As lesões comuns no tórax decorrentes de tais acidentes são fraturas do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

esterno e das costelas, contusões cardíacas, lacerações da aorta e lacerações do baço e do fígado (menos frequentemente). Dessa forma, ao tratar as vítimas de acidentes automobilísticos, é essencial reconhecer que os ferimentos internos muitas vezes são acompanhados por abrasões, contusões e lacerações superficiais. De fato, em muitos casos, as evidências externas de ferimentos internos graves estão completamente ausentes.

Lesão Térmica

Tanto o calor quanto o frio em excesso são causas importantes de lesões. As queimaduras são muito comuns e discutidas primeiramente; após segue-se uma breve discussão sobre hipertermia e hipotermia.

Queimaduras Térmicas

Nos Estados Unidos, as queimaduras causam 3.500 mortes por ano e resultam na hospitalização de um número 10 vezes maior de pessoas. Um grande número de vítimas consiste em crianças, muitas vezes escaldadas por líquidos quentes. Felizmente, desde a década de 1970, reduções acentuadas foram observadas tanto nas taxas de mortalidade quanto na duração das hospitalizações. Essas melhorias foram alcançadas através da melhor compreensão dos efeitos sistêmicos das queimaduras maciças e da descoberta de formas melhores de prevenir a infecção das feridas e de promover a cura das camadas superficiais da pele.

A gravidade clínica das queimaduras depende das seguintes variáveis importantes:

- Profundidade da queimadura
- Percentual da superfície corporal envolvida
- Possível presença de lesões internas por inalação de fumaça e vapores quentes tóxicos
- Rapidez na implementação e eficácia da terapia, especialmente quanto à reposição hídrica e eletrolítica e à prevenção ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

controle das infecções das feridas

Uma *queimadura de espessura total* causa a destruição completa da epiderme e da derme, incluindo os apêndices dérmicos que abrigam as células necessárias para a regeneração epitelial. Nessa categoria estão as queimaduras de terceiro e quarto graus. Nas queimaduras de *espessura parcial*, ao menos as partes mais profundas dos apêndices dérmicos são poupadas. As queimaduras de espessura parcial incluem as chamadas queimaduras de primeiro grau (com apenas acometimento epitelial) e as de segundo grau (com comprometimento tanto da epiderme quanto da derme superficial).

Morfologia

Na análise macroscópica, as **queimaduras de espessura total** são brancas ou carbonizadas, secas e indolores (como resultado da destruição das terminações nervosas), enquanto as **queimaduras de espessura parcial**, dependendo da profundidade, são bolhas dolorosas com coloração rosa-manchado. O exame histológico do tecido desvitalizado exibe necrose coagulativa adjacente ao tecido vital, onde rapidamente se acumulam células inflamatórias com exsudato marcante.

Apesar do aperfeiçoamento contínuo da terapia, qualquer queimadura excedendo 50% da superfície corporal total, seja superficial ou profunda, é considerada grave e potencialmente fatal. Em queimaduras que afetam mais de 20% da superfície do corpo, há uma mudança rápida do fluxo dos fluidos corporais, com seu deslocamento para os compartimentos intersticiais, tanto no local da queimadura quanto sistemicamente, o que pode resultar em **choque hipovolêmico** (Cap. 4). Uma vez que a proteína do sangue é perdida para o tecido intersticial, o edema generalizado, incluindo o **edema pulmonar**, pode se tornar grave.

Outra consideração importante em pacientes com queimaduras é o grau de lesão das vias aéreas e dos pulmões. A **lesão por inalação** é frequente em pessoas presas em edifícios em chamas e pode

******ebook converter DEMO Watermarks*******

resultar do efeito direto do calor sobre a boca, o nariz e as vias aéreas superiores ou da inalação de ar e gases aquecidos provenientes da fumaça. Gases hidrossolúveis, tais como cloro, óxidos de enxofre e amônia, podem reagir com a água e formar ácidos ou álcalis, especialmente nas vias aéreas superiores, resultando em inflamação e edema, os quais podem levar à obstrução parcial ou completa das vias respiratórias. Os gases lipossolúveis, tais como o óxido nitroso e produtos provenientes de plásticos queimados, tendem a atingir mais as vias aéreas mais profundas, resultando em pneumonite. Diferentemente do choque, o qual se desenvolve dentro de horas, as manifestações pulmonares podem não se desenvolver por 24 a 48 horas.

A **falência múltipla de órgãos** decorrentes da **sepse** continua sendo a principal causa de morte em pacientes com queimaduras. O local da queimadura é ideal para o crescimento de microrganismos; o soro e os debris fornecem nutrientes e a lesão por queimadura compromete o fluxo sanguíneo, bloqueando respostas inflamatórias eficientes. O agente agressor mais comum é a oportunista *Pseudomonas aeruginosa*, mas cepas resistentes a antibióticos de outras bactérias comuns adquiridas em ambiente hospitalar, como o *S. aureus* e ainda fungos, particularmente a *Candida spp*., também podem estar envolvidas. Além disso, as defesas humorais e celulares contra infecções estão comprometidas e as funções dos linfócitos e fagócitos, prejudicadas. A disseminação bacteriana direta e a liberação de substâncias tóxicas, tais como a endotoxina, a partir do local da lesão, apresentam consequências terríveis. A **pneumonia** ou o **choque séptico**, associado a **insuficiência renal** e/ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (Cap. 13) são as sequelas graves mais comuns.

Outro efeito fisiopatológico muito importante das queimaduras é o desenvolvimento de um estado hipermetabólico, com excessiva perda de calor e maior necessidade de apoio nutricional. Estima-se que quando mais de 40% da superfície corporal estiver queimada, a taxa metabólica em repouso pode se aproximar do dobro do normal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Hipertermia

A exposição prolongada a ambientes com temperatura elevada pode resultar em câimbras por calor, exaustão pelo calor ou insolação.

- As *câimbras de calor* resultam da perda de eletrólitos através da transpiração. As câimbras dos músculos voluntários, geralmente em associação ao exercício intenso, constituem os sinais característicos. Os mecanismos de dissipação de calor são capazes de manter normal a temperatura corporal central.
- A *exaustão pelo calor* é provavelmente a síndrome hipertérmica mais comum. O seu surgimento é súbito, exibindo prostração e colapso, resultando de uma falha do sistema cardiovascular em compensar a hipovolemia, secundária à depleção de água. Após um período de colapso, geralmente curto, o equilíbrio é restabelecido espontaneamente se a vítima for capaz de se reidratar.
- A *insolação* está associada às altas temperaturas do ambiente e à alta umidade. Os mecanismos de termorregulação falham, a sudorese cessa e a temperatura corporal aumenta. Diante desse quadro clínico, uma temperatura retal igual ou superior a 41,11 °C é considerada um sinal prognóstico ruim e a taxa de mortalidade para tais pacientes é superior a 50%. O mecanismo subjacente consiste em uma acentuada vasodilatação periférica generalizada com acúmulo periférico de sangue e redução do volume sanguíneo circulante efetivo. A necrose muscular e a do miocárdio podem ocorrer. Arritmias, coagulação intravascular disseminada e outros efeitos sistêmicos são comuns. Os idosos, indivíduos com doenças cardiovasculares e aqueles saudáveis, mas submetidos a esforço físico intenso (como jovens atletas e recrutas militares), são os mais suscetíveis ao desenvolvimento de insolação.
- A *hipertermia maligna*, apesar de o nome ser sugestivo, não é causada pela exposição a altas temperaturas. É uma doença genética que resulta de mutações em genes, como o *RYR1*, que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

controla os níveis de cálcio nas células do músculo esquelético. Nos indivíduos afetados, a exposição a certos anestésicos durante cirurgias pode provocar rápido aumento dos níveis de cálcio no músculo esquelético, levando a rigidez muscular e maior produção de calor. A hipertermia resultante apresenta taxa de mortalidade de aproximadamente 80%, caso não seja tratada, mas esta diminui para menos de 5% se a condição for diagnosticada e prontamente administrados relaxantes musculares.

Hipotermia

A exposição prolongada a ambientes de baixa temperatura leva à hipotermia. Essa condição é frequentemente observada em moradores de rua alcoólatras, onde a roupa molhada ou inadequada e a dilatação dos vasos sanguíneos superficiais, que ocorre como resultado da ingestão de álcool, aceleram a redução da temperatura corporal. A cerca de 32,22 °C ocorre a perda de consciência, seguida por bradicardia e fibrilação atrial a temperaturas corporais mais baixas.

O resfriamento ou o congelamento das células e dos tecidos causam lesão por dois mecanismos:

- *Efeitos diretos* são provavelmente mediados por rupturas físicas das células e altas concentrações de sais que colaboram para a cristalização da água intra e extracelular.
- *Efeitos indiretos* são o resultado de alterações circulatórias, as quais variam dependendo da velocidade e da duração da queda de temperatura. O resfriamento lento e prolongado pode induzir vasoconstrição e aumento da permeabilidade, resultando em edema. Essas alterações são típicas de "pé de trincheira". Esta condição se desenvolveu em soldados que passaram longos períodos de tempo em trincheiras encharcadas durante a Primeira Guerra Mundial (1914-1918), causando frequentemente gangrena que exigia amputação. Alternativamente, com súbitas quedas bruscas de temperatura, a vasoconstrição e a viscosidade aumentada do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sangue no local podem causar lesão isquêmica e alterações degenerativas nos nervos periféricos. Nessa situação, a lesão vascular e o aumento da permeabilidade com exsudação somente se tornam evidentes com o reaquecimento do corpo. Se o período de isquemia for prolongado, as alterações hipóxicas e o infarto dos tecidos afetados (p. ex., gangrena dos dedos ou dos pés) podem ocorrer.

Lesão Elétrica

As lesões elétricas, que podem ser fatais, originam-se de correntes de baixa voltagem (ou seja, em casa ou no local de trabalho) ou de correntes de alta voltagem conduzidas em linhas de energia ou por raios. As lesões podem ser classificadas em dois tipos: (1) queimaduras e (2) fibrilação ventricular ou insuficiência dos centros cardíacos e respiratórios, decorrentes da interferência nos impulsos elétricos normais. O tipo de lesão, a gravidade e a extensão da queimadura dependem da amperagem e do trajeto da corrente elétrica no corpo.

A voltagem residencial e no local de trabalho (120 ou 220 V) é alta o suficiente para que, com uma baixa resistência no local de contato (como quando a pele está molhada), uma corrente suficiente possa passar através do corpo e causar lesões graves, incluindo a fibrilação ventricular. Se o fluxo de corrente continuar por tempo suficiente, é gerado calor suficiente para produzir queimaduras no local de entrada e de saída, bem como em órgãos internos. Uma característica importante da corrente alternada, o tipo disponível na maior parte das residências, é que ela induz o espasmo muscular tetânico, de modo que, quando um fio desencapado ou interruptor energizados é tocado, pode ocorrer um aperto irreversível destes, prolongando o período de fluxo da corrente elétrica. Isso resulta em maior probabilidade de extensas queimaduras elétricas e, em alguns casos, espasmo dos músculos da parede torácica, resultando em morte por asfixia. Correntes elétricas geradas a partir de fontes de alta voltagem causam danos semelhantes; entretanto, devido ao grande fluxo de correntes geradas, essas lesões são mais suscetíveis de resultar em paralisia dos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

centros medulares e queimaduras extensas. O raio é uma causa clássica de lesão elétrica por alta voltagem.

Lesão Produzida por Radiação Ionizante

A radiação é uma energia que viaja sob a forma de ondas ou partículas de alta velocidade. Esta apresenta uma vasta variedade de energia que abrange o espectro eletromagnético, podendo ser classificada em radiação não ionizante e ionizante. A energia da radiação não ionizante, como a radiação ultravioleta (UV) e a luz infravermelha, micro-ondas e ondas sonoras, é capaz de mover ou vibrar os átomos de uma molécula, mas não é suficiente para deslocar os elétrons dos átomos. Em contraste, a radiação ionizante possui energia suficiente para remover elétrons firmemente ligados. A colisão desses elétrons livres com outros átomos libera elétrons adicionais em uma reação em cascata denominada ionização. As principais fontes de radiação ionizante são (1) raios X e raios *gama*, os quais são ondas eletromagnéticas de frequências muito altas e (2) nêutrons de alta energia, partículas alfa (compostas por dois prótons e dois nêutrons) e partículas beta, que são essencialmente elétrons. Em quantidades equivalentes de energia, as partículas alfa induzem dano intenso em uma área restrita, enquanto os raios X e os raios gama dissipam a energia em um curso mais longo e profundo, produzindo um dano consideravelmente menor por unidade de tecido afetado. Parte da dose total de radiação ionizante recebida pela população dos Estados Unidos é produzida pelo homem, proveniente principalmente de dispositivos médicos e radioisótopos. De fato, a exposição dos pacientes a radiações ionizantes durante os exames de imagem radiológica quase se duplicou entre o início da década de 1980 e 2006, principalmente devido ao uso muito mais generalizado de tomografias computadorizadas.

A radiação ionizante é indispensável na prática médica, mas sua aplicação constitui uma “faca de dois gumes”. A radiação ionizante é utilizada no tratamento do câncer, no diagnóstico por imagem e como radioisótopos terapêuticos ou de diagnóstico. No entanto, ela também é *mutagênica*, *carcinogênica* e *teratogênica*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os termos a seguir são utilizados para expressar a exposição, a absorção e a dose de radiação ionizante:

- *Curie* (Ci) representa as desintegrações por segundo de um radionuclídeo (radioisótopo) desintegrando-se espontaneamente. Um Ci é igual a $3,7 \times 10^{10}$ desintegrações por segundo.
- *Gray* (Gy) é uma unidade que expressa a energia absorvida por um tecido-alvo. Ela corresponde à absorção de 10^4 ergs por grama de tecido. O centigray (cGy), que corresponde à absorção de 100 ergs por grama de tecido, é equivalente à exposição de tecido a 100 rads (R) ("dose de radiação absorvida"). A nomenclatura cGy já substituiu o rad no vocabulário médico.
- *Sievert* (Sv) é uma unidade de dose equivalente que depende mais do efeito biológico do que dos efeitos físicos da radiação (substituiu uma unidade chamada rem). Para a mesma dose absorvida, os vários tipos de radiação existentes diferem na extensão do dano que produzem. A dose equivalente normaliza essa variação e proporciona uma unidade de medida uniforme. A dose equivalente (expressa em sieverts) corresponde à dose absorvida (expressa em grays) multiplicada pela eficácia biológica relativa da radiação. A eficácia biológica relativa, por sua vez, depende do tipo de radiação, do tipo e volume do tecido exposto e da duração da exposição, bem como de outros fatores biológicos (discutidos a seguir). A dose efetiva dos raios X, da tomografia computadorizada (TC) e de outros procedimentos de medicina nuclear e de imagens é comumente expressa em milisieverts (mSv). Para os raios X, 1 mSv = 1 mGy.

Principais Determinantes dos Efeitos Biológicos da Radiação Ionizante

Além das propriedades físicas de radiação, os seus efeitos biológicos dependem, em grande parte, das seguintes variáveis:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Taxa de distribuição*. A taxa de distribuição modifica significativamente o efeito biológico. Embora o efeito da energia radiante seja cumulativo, sua distribuição em doses menores pode permitir que as células realizem o reparo de alguns dos danos no intervalo entre as exposições. Deste modo, doses fracionadas de energia radiante apresentam efeito cumulativo à medida que o reparo durante os intervalos é incompleto. A radioterapia em tumores se baseia na capacidade das células normais de se recuperarem mais rapidamente do que as células tumorais.
- *Tamanho da área*. O tamanho da área exposta à radiação apresenta grande influência em suas consequências. O corpo pode suportar doses relativamente elevadas de radiação quando são distribuídas em pequenas regiões cuidadosamente protegidas, enquanto doses menores distribuídas em áreas maiores podem ser fatais.
- *Proliferação celular*. Em função de a radiação ionizante danificar o DNA, as células em divisão rápida são mais vulneráveis a lesões do que as células quiescentes. Exceto em doses extremamente elevadas que afetam a transcrição do DNA, os danos a esta molécula são compatíveis com a sobrevivência de células que não se multiplicam, tais como os neurônios e as células musculares. No entanto, conforme discutido no Capítulo 6, em células capazes de se dividir, o dano no DNA é detectado por proteínas que funcionam como sensores, as quais produzem sinais que conduzem à regulação positiva da p53, a ”guardiã do genoma“. A proteína p53, por sua vez, aumenta a expressão de genes que inicialmente levam à parada do ciclo celular, e se o dano no DNA for muito extenso para ser reparado, os genes que causam morte celular através da apoptose são ativados. Compreensivelmente, portanto, os tecidos com alta taxa de multiplicação celular, tais como as gônadas, a medula óssea, o tecido linfático e a mucosa do trato GI, são extremamente vulneráveis à radiação, e a lesão se manifesta logo após a exposição.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Hipóxia*. A produção de EROs pela radiólise da água é o mecanismo mais importante de dano ao DNA por radiação ionizante. A hipóxia tecidual, como pode ocorrer no centro de tumores de crescimento rápido, pouco vascularizados, pode reduzir a extensão dos danos e a eficácia da radioterapia direcionada contra esses tumores.
- *Dano vascular*. Danos nas células endoteliais, que são moderadamente sensíveis à radiação, podem causar estreitamento ou obstrução dos vasos sanguíneos, resultando em cicatrização deficiente, fibrose e atrofia isquêmica crônica. Essas alterações podem aparecer meses ou anos após a exposição. Apesar da baixa sensibilidade dos neurônios à radiação, a lesão vascular após a irradiação pode levar a manifestações tardias da lesão por radiação neste tecido.

Dano no DNA e Carcinogênese

O alvo celular mais importante da radiação ionizante é o DNA (Fig. 8.14). A lesão ao DNA provocada pela radiação ionizante, quando não for precisamente reparada, leva a mutações, as quais podem se manifestar após anos ou décadas, como o câncer. A radiação ionizante pode causar vários tipos de lesões ao DNA, incluindo danos às bases nitrogenadas, quebras na fita simples e dupla e ligações cruzadas entre o DNA e as proteínas. Nas células que sobrevivem, os defeitos simples podem ser reparados por vários sistemas enzimáticos de reparo presentes nas células de mamíferos (Cap. 6). Esses sistemas de reparo estão associados à regulação do ciclo celular através de proteínas, como a ATM (ataxia-telangiectasia mutada), que inicia a transdução de sinal após o dano, e a proteína p53, que causa uma "parada" transitória do ciclo celular para permitir o reparo do DNA danificado ou para induzir a apoptose caso o reparo não seja possível. Entretanto, as quebras em duplas fitas podem persistir sem reparo ou o reparo pode ser impreciso (propenso a erros), gerando mutações. Se os pontos de verificação (*checkpoints*) do ciclo celular não estiverem funcionando corretamente (p. ex., devido a mutações no gene *TP53*), as células com genoma instável e anormal sobrevivem e podem se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

multiplicar como clones anormais, eventualmente originando tumores.

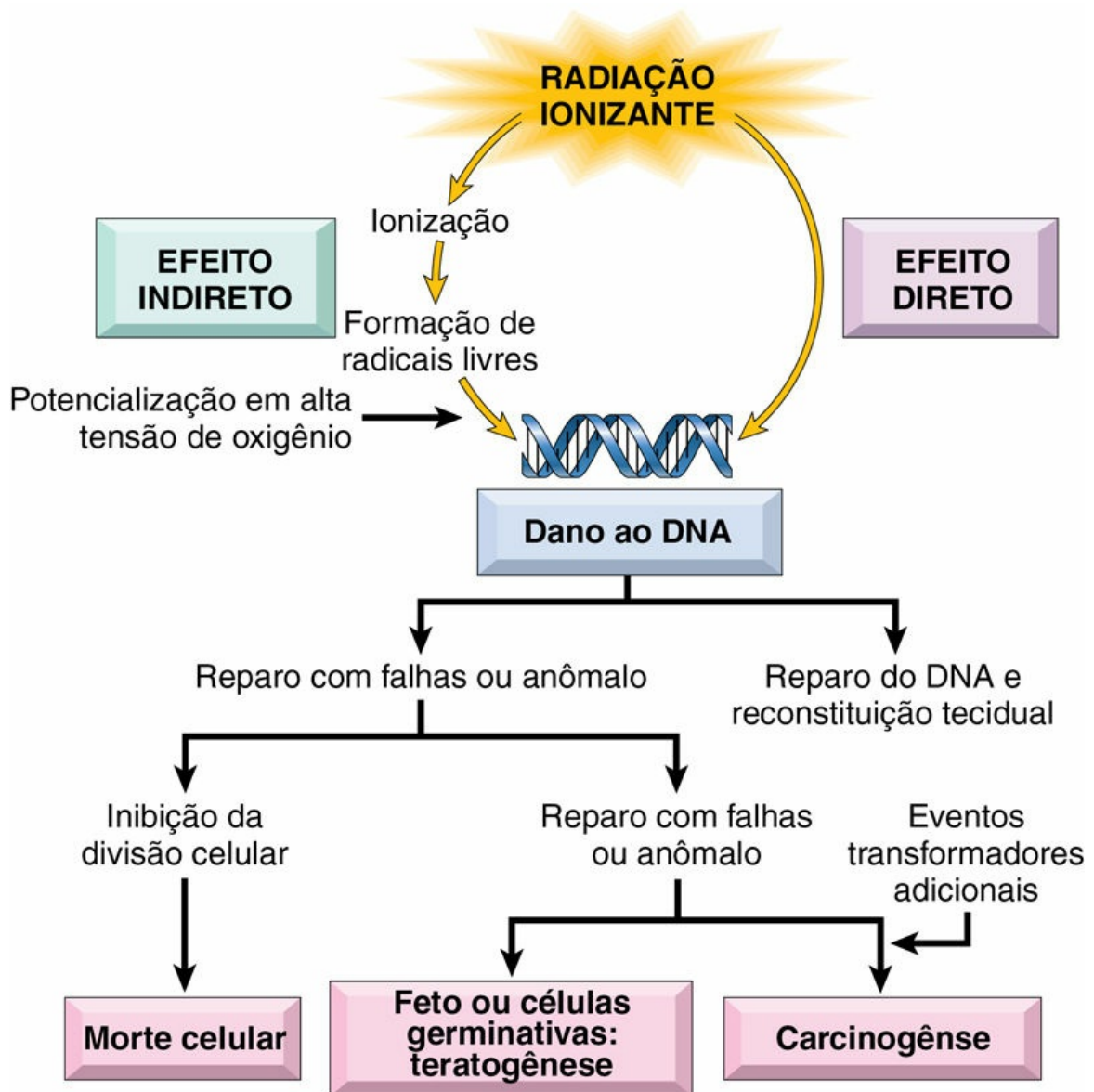



FIGURA 8.14 Efeitos da radiação ionizante no DNA e suas consequências. Os efeitos no DNA podem ser diretos ou indiretos (os mais importantes), através da formação de radicais livres.

Fibrose

Uma consequência comum da radioterapia contra o câncer é o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desenvolvimento de fibrose no campo irradiado (Fig. 8.15). A fibrose pode ocorrer semanas ou meses após a irradiação, levando à substituição das células parenquimatosas mortas por tecido conjuntivo e à formação de cicatrizes e adesões (Cap. 3). Como já mencionado, a radiação ionizante provoca danos vasculares e uma consequente isquemia tecidual. A lesão vascular, a destruição das células-tronco teciduais pela radiação ionizante e a liberação de citocinas e quimiocinas que promovem reação inflamatória e ativação de fibroblastos, são os principais fatores responsáveis pelo desenvolvimento da fibrose induzida por radiação.

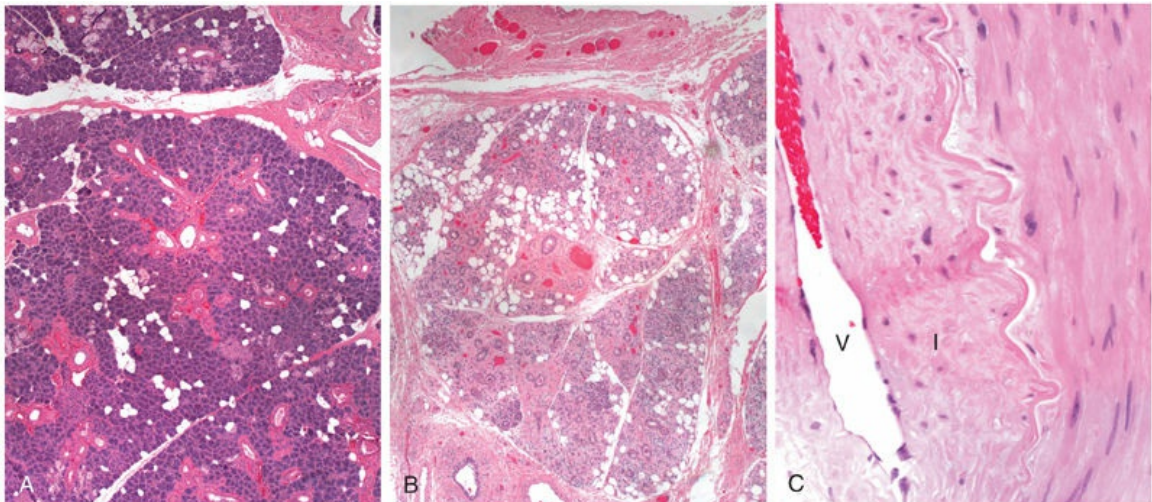



FIGURA 8.15 Alterações vasculares e fibrose das glândulas salivares produzidas por radioterapia da região do pescoço. (**A**) Glândula salivar normal. (**B**) Fibrose causada pela radiação. (**C**) Fibrose e alterações vasculares, as quais consistem em espessamento fibrointimal e esclerose arteriolar. V, luz do vaso; I, íntima espessada. (A-C. Cortesia da Dra. Melissa Upton, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)

Morfologia

As células sobreviventes aos danos causados pela energia radiante mostram ampla variedade de **alterações estruturais nos cromossomos**, incluindo deleções, quebras, translocações e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fragmentações. O fuso mitótico frequentemente se torna desordenado, sendo observadas poliploidias e aneuploidias. O **aumento do volume nuclear** e a condensação e o agrupamento da cromatina podem ocorrer; rupturas na membrana nuclear também podem ser observadas. A **apoptose** pode ocorrer. Células com morfologia nuclear anormal podem ser formadas e persistirem por anos, incluindo células gigantes com núcleos pleomórficos ou com mais de um núcleo. Em níveis (doses) extremamente elevados de energia radiante, as características que predizem a morte celular, como a picnose nuclear, aparecem rapidamente.

Além de afetar o DNA e o núcleo, a energia radiante pode induzir uma variedade de **alterações citoplasmáticas**, incluindo edema citoplasmático,[*] distorção mitocondrial e degeneração do retículo endoplasmático (RE). Também podem aparecer alterações focais e rupturas da membrana plasmática. O conjunto de características histopatológicas, tais como pleomorfismo celular, formação de células gigantes, alterações nucleares e figuras de mitose, resulta em uma semelhança entre as células lesionadas pela radiação e as células malignas, um problema que perturba o patologista na avaliação de tecidos pós-irradiação para a possível persistência ou recorrência do câncer.

Ao exame por microscopia óptica de tecidos irradiados, as alterações vasculares e fibrose intersticial são proeminentes (Fig. 8.15). No período imediato após a irradiação, os vasos podem exibir apenas dilatação. Com o passar do tempo ou após a aplicação de doses mais elevadas, uma variedade de alterações degenerativas surge, incluindo tumefação e vacuolização das células endoteliais ou até necrose das paredes de pequenos vasos, tais como capilares e vênulas. Os vasos afetados podem sofrer ruptura ou trombose. Ainda mais tarde, a proliferação de células endoteliais e a hialinização do colágeno com espessamento da camada média são observadas nos vasos irradiados, resultando em estreitamento marcante ou obliteração do lúmen dos vasos. Nesse momento, um aumento de colágeno intersticial na área irradiada geralmente se torna evidente, levando à formação de cicatrizes e contrações.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

[*] *Nota da Revisão Científica*: O termo mais correto seria *degeneração hidrópica*, uma vez que edema citoplasmático pode ser empregado somente para caracterizar o edema citotóxico cerebral.

Efeitos sobre Sistemas de Órgãos

A Figura 8.16 descreve as principais consequências da lesão por radiação. Como mencionado anteriormente, *os órgãos e tecidos mais sensíveis são as gônadas, os sistemas hematopoético e linfático e o revestimento do trato GI*. O limiar das doses estimado para os efeitos da exposição aguda à radiação em vários órgãos é apresentado na Tabela 8.7. As alterações nos sistemas hematopoético e linfático, além do câncer induzido pela exposição ocupacional ou ambiental à radiação ionizante, são resumidas a seguir:

- *Sistemas hematopoético e linfático*. Os sistemas hematopoético e linfático são extremamente suscetíveis aos danos causados pela radiação e merecem consideração especial. Em elevados níveis de dose e em grandes áreas expostas, pode ocorrer linfopenia grave dentro de horas após a irradiação, juntamente com o retração dos linfonodos e do baço. A radiação destrói diretamente os linfócitos, tanto na circulação sanguínea quanto nos tecidos (linfonodos, baço, timo, intestinos). Em doses subletais de radiação, a regeneração a partir de células progenitoras viáveis é rápida, levando à recuperação da contagem normal de linfócitos. Os precursores hematopoéticos na medula óssea também são muito sensíveis à energia radiante, o que origina uma *aplasia medular* dependente da dose. Os efeitos agudos sobre a contagem de sangue periférico da irradiação da medula refletem a cinética dos elementos formadores — os granulócitos, as plaquetas e os glóbulos vermelhos, que possuem meia-vida inferior a 1 dia, 10 dias e 120 dias, respectivamente. Após um breve aumento na contagem de neutrófilos circulantes, a *neutropenia* aparece em alguns dias. As contagens de neutrófilos atingem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

seu nadir (*i.e.*, ocorrência do menor valor de contagem), muitas vezes exibindo contagens próximas a zero, durante a segunda semana. Se o paciente sobrevive, a recuperação completa dos granulócitos pode exigir um período de 2 a 3 meses. A *trombocitopenia* aparece no final da primeira semana e o nadir da contagem de plaquetas ocorre um pouco mais tarde do que o dos granulócitos; a sua recuperação é similarmente posterior também. A *anemia* aparece após 2 a 3 semanas e pode persistir por meses. Compreensivelmente, doses mais altas de radiação produzem citopenias mais graves e resultam em períodos de recuperação mais prolongados. As doses muito elevadas matam as células-tronco da medula e induzem uma aplasia permanente (*anemia aplásica*) marcada por uma falha na recuperação da contagem sanguínea, ao passo que, em doses mais baixas, a aplasia é transitória.

- *Exposição ambiental e desenvolvimento de câncer*. Qualquer célula capaz de se dividir e que abriga mutações tem potencial de se tornar cancerígena. Desse modo, pode ocorrer aumento na incidência de neoplasias em qualquer órgão após exposição à radiação ionizante. O nível de radiação necessário para aumentar o risco de desenvolvimento do câncer é difícil de determinar, mas há poucas dúvidas de que exposições agudas ou prolongadas que resultam em doses de 100 mSv, causam consequências graves, incluindo o câncer. Algumas evidências estão documentadas através do aumento da incidência de leucemias e tumores em várias localizações (como a tireoide, a mama e o pulmão) nos sobreviventes dos bombardeios atômicos de Hiroshima e Nagasaki, do aumento do câncer de tireoide em sobreviventes do acidente em Chernobyl e da ocorrência frequente de um "segundo câncer", como a leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásica e tumores sólidos em pacientes tratados com radioterapia contra o câncer, tal como o linfoma de Hodgkin. Acredita-se que o risco de câncer secundário após a irradiação é maior em crianças. Isso se baseia, em parte, em um estudo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

epidemiológico em larga escala que mostra que as crianças que são submetidas a pelo menos duas tomografias cerebrais apresentam um risco muito pequeno, porém há aumento mensurável do risco de desenvolvimento de leucemia e tumores cerebrais malignos e também em estudos mais antigos que demonstram que a radioterapia no tórax é particularmente provável de causar câncer de mama quando dirigida a mulheres na fase da adolescência.

- *Exposição ocupacional e desenvolvimento de câncer*. O radônio é um produto ubíquo do decaimento espontâneo de urânio. Os agentes cancerígenos são dois subprodutos do decaimento do urânio (polônio-214 e polônio-218 ou "filhas do radônio"), que emitem partículas alfa e têm meia-vida curta. Essas partículas são depositadas no pulmão e a exposição crônica em mineradores de urânio pode causar carcinomas de pulmão. Os riscos também estão presentes nos lares em que os níveis de radônio são muito elevados, compatíveis aos encontrados nas minas. No entanto, há pouca ou nenhuma evidência que sugere que o radônio possa contribuir para o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão nos núcleos familiares.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

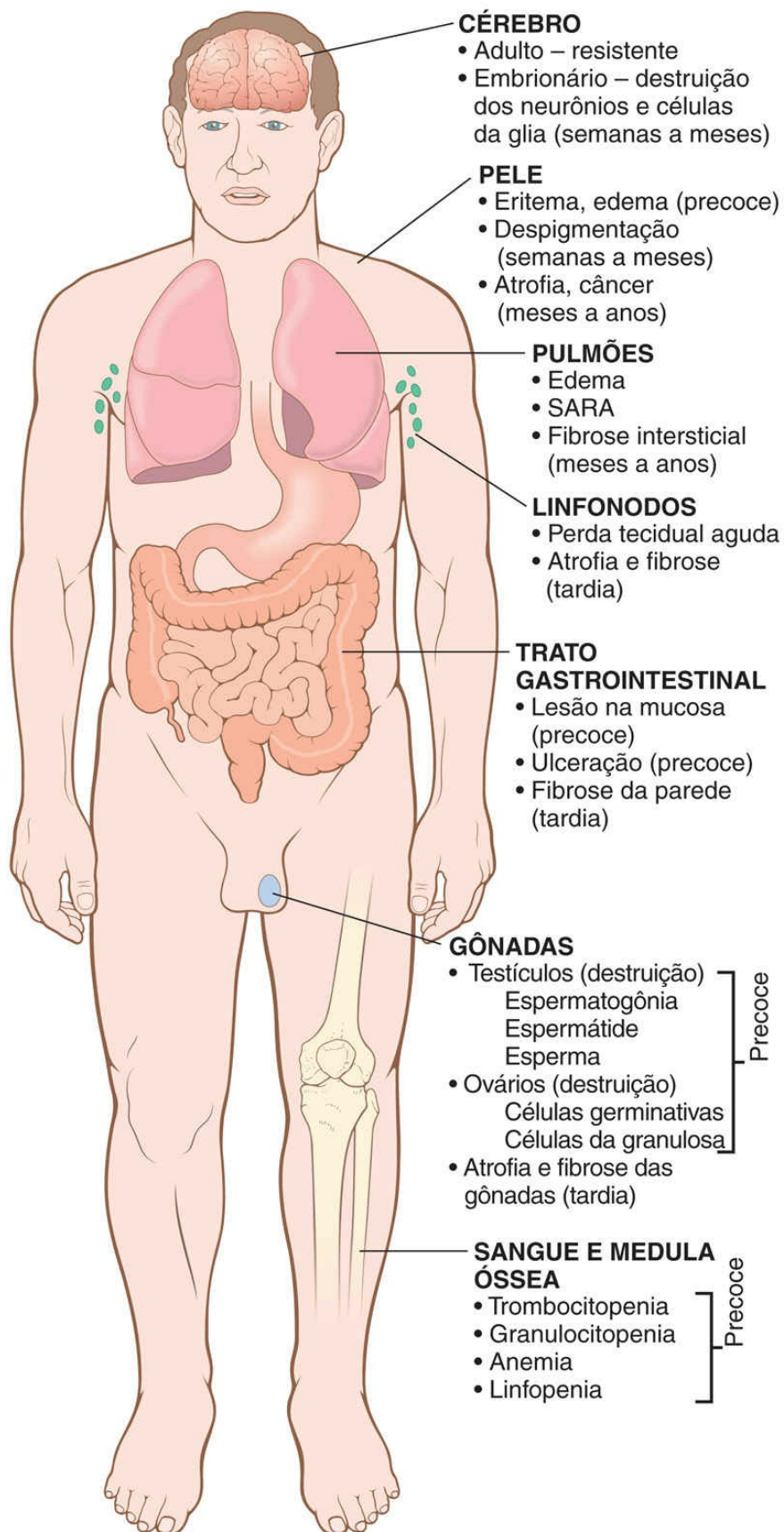



FIGURA 8.16 Visão geral das principais consequências morfológicas da lesão por radiação. As alterações precoces se desenvolvem em horas ou semanas; as alterações tardias, por sua vez, aparecem após meses ou anos. *SARA*, síndrome da angústia respiratória aguda.

Tabela 8.7

Estimativas da Dose Limiar para Efeitos Agudos da Radiação em Órgãos Específicos

Efeitos na Saúde	Órgão/Estrutura	Dose (Sv)
Esterilidade temporária	Testículos	0,15
Depressão da hematopoese	Medula óssea	0,50
Efeitos reversíveis na pele (p. ex., eritema)	Pele	1,0 a 2,0
Esterilidade permanente	Ovários	2,5 a 6,0
Perda de cabelo temporária	Pele	3,0 a 5,0
Esterilidade permanente	Testículos	3,5
Catarata	Cristalino dos olhos	5,0

Irradiação Total do Corpo

Exposição de grandes áreas do corpo, mesmo a doses pequenas de radiação, pode ter efeitos devastadores. Dosagens abaixo de 1 Sv geram poucos ou nenhum sintoma. Entretanto, níveis mais elevados de exposição provocam efeitos na saúde conhecidos como as síndromes da radiação aguda, que em doses progressivamente maiores acometem os sistemas hematopoético, GI e SNC. As síndromes associadas à exposição total do corpo à radiação ionizante estão resumidas na Tabela 8.8.

Tabela 8.8

Efeitos da Radiação Ionizante no Corpo Inteiro

	0 a 1 Sv	1 a 2 Sv	2 a 10 Sv	10 a 20 Sv	>50 Sv
Principal local da lesão	Nenhum	Linfócitos	Medula óssea	Intestino delgado	Cérebro
Principais sinais e sintomas	—	Leucopenia moderada	Leucopenia, hemorragia, perda de pelos, vômitos	Diarreia, febre, desequilíbrio eletrolítico, vômitos	Ataxia, coma, convulsões, vômitos
Tempo	—	1 dia a 1 semana	4 a 6 semanas	5 a 14 dias	1 a 4 horas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Letalidade	—	Nenhuma	Variável (0-80%)	100%	100%

Resumo

Lesão por radiação

- A radiação ionizante pode lesionar as células de modo direto ou indireto, através da geração de radicais livres a partir da água ou oxigênio molecular.
- A radiação ionizante danifica o DNA; por isso, as células que se dividem rapidamente, tais como as células germinativas, e as células da medula óssea e do trato gastrointestinal, são muito mais sensíveis às lesões provocadas pela radiação.
- Os danos ao DNA que não são adequadamente reparados podem resultar em mutações que predispõem as células afetadas à transformação maligna.
- A radiação ionizante pode causar dano vascular e esclerose, resultando em necrose isquêmica das células parenquimatosas e sua substituição por tecido fibroso.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças nutricionais

Milhões de pessoas em países em desenvolvimento morrem ou vivem no limite cruel da fome, enquanto os habitantes de países desenvolvidos e mais recentemente no mundo em desenvolvimento, lutam para evitar a ingestão de calorias e a obesidade ou temem que aquilo que comem possa contribuir para o desenvolvimento da aterosclerose e da hipertensão. Deste modo, tanto a falta quanto o excesso de nutrição são grandes problemas de saúde.

Desnutrição

Uma dieta saudável deve fornecer (1) energia suficiente na forma de carboidratos, gorduras e proteínas para as necessidades metabólicas diárias do corpo; (2) aminoácidos essenciais (bem como os não essenciais) e ácidos graxos, utilizados como blocos de construção na síntese de proteínas estruturais e funcionais e lipídeos; e (3) vitaminas e minerais, que funcionam como coenzimas ou hormônios nas vias metabólicas vitais ou, por exemplo, o caso do cálcio e do fosfato, que são componentes estruturais importantes. Na *desnutrição primária*, um ou todos esses componentes estão ausentes da dieta. Em contrapartida, na *desnutrição secundária ou condicional*, a ingestão de nutrientes é adequada e a desnutrição resulta da má absorção dos nutrientes, da utilização ou do armazenamento deficientes, da perda excessiva ou do aumento da necessidade nutricional. As causas da desnutrição secundária podem ser agrupadas em três categorias gerais, porém sobrepostas: doenças gastrointestinais, síndromes consumptivas crônicas e doenças críticas agudas.

A desnutrição é uma doença generalizada e pode ser evidente ou sutil. Algumas causas comuns de insuficiências alimentares são listadas a seguir.

- *Pobreza*. Moradores de rua, idosos e crianças pobres geralmente sofrem de desnutrição severa, assim como de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

deficiências de nutrientes. Nos países pobres, a pobreza, juntamente com secas, colheitas malsucedidas e mortes de gado, cria um cenário para a desnutrição de crianças e adultos.

- *Ignorância*. Até mesmo os ricos podem não reconhecer que crianças, adolescentes e gestantes apresentam necessidades nutricionais aumentadas. A ignorância acerca do conteúdo nutricional de vários alimentos também contribui para a desnutrição, como, por exemplo: (1) a deficiência de ferro frequentemente se desenvolve em bebês alimentados exclusivamente com leite artificial; (2) o arroz branco ou polido utilizado como base de uma dieta pode ocasionar deficiência de quantidades adequadas de tiamina; e (3) o iodo, muitas vezes, está ausente nos alimentos e na água de regiões distantes dos oceanos, a menos que a suplementação seja efetuada.
- *Etilismo crônico*. Eventualmente, pessoas etilistas podem sofrer de desnutrição, porém, muitas das vezes, apresentam deficiências de várias vitaminas, especialmente a tiamina, a piridoxina, o ácido fólico e a vitamina A, como resultado de deficiência dietética, de absorção GI deficiente, da utilização e do armazenamento anormais dos nutrientes e do aumento das necessidades metabólicas e também da taxa de perda. A incapacidade de reconhecer a deficiência de tiamina em pacientes etilistas crônicos pode resultar em danos cerebrais irreversíveis (p. ex., psicose de Korsakoff, discutida no Capítulo 23).
- *Doenças agudas e crônicas*. A taxa metabólica basal se torna acelerada em muitas doenças (em pacientes com queimaduras extensas esta pode ser duplicada), resultando em aumento das necessidades diárias de todos os nutrientes. A falta de reconhecimento dessas necessidades nutricionais pode atrasar a recuperação do paciente. A desnutrição está frequentemente presente em pacientes com câncer avançado e AIDS.
- *Restrição dietética autoimposta*. Anorexia nervosa, bulimia e distúrbios alimentares menos evidentes afetam grande parte

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da população que está preocupada com a imagem corporal ou sofre de medo irracional de doença cardiovascular (a anorexia e a bulimia são discutidas em uma seção separada neste capítulo).
- *Outras causas*. Causas adicionais de desnutrição incluem as doenças GI, as síndromes de má absorção adquiridas e hereditárias, as terapias com fármacos específicos (que bloqueiam a absorção ou a utilização de nutrientes específicos) e a nutrição parenteral total.

O restante desta seção apresenta uma visão geral dos distúrbios nutricionais. Atenção especial é dedicada à desnutrição aguda severa, anorexia nervosa e bulimia, deficiências de vitaminas e minerais e obesidade, com uma breve explanação das relações da dieta com a aterosclerose e o câncer. Outros nutrientes e aspectos nutricionais são discutidos no contexto de doenças específicas ao longo do texto.

Desnutrição Aguda Severa

A Organização Mundial da Saúde define desnutrição aguda severa (DAS) como um estado caracterizado por uma redução grande da razão peso/altura, abaixo de três desvios-padrões do padrão estabelecido pela OMS. Em todo o mundo, cerca de 16 milhões de crianças menores de 5 anos são afetadas pela DAS. É comum nos países pobres, onde cerca de 25% das crianças podem ser afetadas e onde a desnutrição é a uma das principais causas das altas taxas de mortalidade entre os mais jovens. Além das perdas de vidas, as guerras também exibem um grande impacto sobre os refugiados que vivem em pobreza abjeta. Nos campos criados para refugiados da Síria, cerca de 20% das crianças são intensamente ou moderadamente desnutridas.

A DAS, antigamente denominada desnutrição proteica energética (DPE), se manifesta por uma variedade de síndromes clínicas, todas resultantes da ingestão dietética insuficiente de proteínas e calorias necessária para a manutenção das atividades do corpo. Os dois

******ebook converter DEMO Watermarks*******

extremos do espectro da DAS são conhecidos como *marasmo* e *kwvashiorkor*. Ao considerar essas condições, é importante lembrar que, de um ponto de vista funcional, existem dois compartimentos proteicos no corpo: o compartimento somático, representado pelas proteínas dos músculos esqueléticos e o compartimento visceral, representado pelas reservas proteicas nos órgãos viscerais, principalmente no fígado. Esses dois compartimentos são regulados de formas diferentes, como detalhado posteriormente. O compartimento somático é afetado de modo mais intenso no marasmo, e o compartimento visceral é esgotado de forma mais grave no kwashiorkor. A avaliação clínica da desnutrição será discutida em seguida, acompanhada das características clínicas do marasmo e do kwashiorkor.

O diagnóstico da DAS é óbvio nas suas formas mais graves. Em formas leves ou moderadas, a abordagem usual é comparar o peso corporal para dada altura com tabelas-padrão; outros parâmetros úteis são as reservas de gordura, a massa muscular e os níveis séricos de certas proteínas. Com perda de gordura, a medida da espessura da dobra cutânea (que inclui pele e tecido subcutâneo) é reduzida. Se o compartimento somático de proteína for catabolizado, a redução resultante da massa muscular é refletida pela circunferência diminuída do antebraço. O nível de proteínas séricas (albumina, transferrina e outras) proporciona uma medida da adequação do compartimento visceral das proteínas. Estudos recentes sugerem que a microbiota intestinal atua na patogenia da DAS. Existe uma diferença substancial na flora microbiana de crianças que sofrem de DAS em comparação a microbiota intestinal de crianças normais. Parece que as alterações na microbiota não são meramente consequências da DAS, mas também desempenham um papel na sua causa.

Marasmo

O marasmo se desenvolve quando a dieta é muito deficiente em calorias (Fig. 8.17A). Uma criança com marasmo sofre retardo de crescimento e perda de massa muscular, como resultado do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

catabolismo e depleção do compartimento somático de proteínas. Isso parece ser uma resposta adaptativa que fornece ao corpo aminoácidos como fonte de energia. De forma interessante, o compartimento visceral proteico, que presumivelmente é o mais crítico para a sobrevivência, sofre depleção apenas marginalmente, e por isso *os níveis de albumina sérica são normais ou apenas ligeiramente reduzidos*. Além das proteínas dos músculos, a gordura subcutânea também é mobilizada e utilizada como fonte de energia. A produção de leptina (discutida posteriormente na seção sobre "Obesidade") é baixa, o que pode estimular o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal a produzir níveis elevados de cortisol que contribuem para a lipólise. Com tais perdas de músculo e gordura subcutânea, *as extremidades tornam-se adelgaçadas*; por comparação, a cabeça parece grande demais para o corpo. A anemia e as manifestações de deficiências multivitamínicas estão presentes e há evidências de *imunodeficiência*, especialmente da imunidade mediada por células T. Por isso, infecções concomitantes estão geralmente presentes, as quais impõem um estresse adicional a um corpo já enfraquecido.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 8.17 Desnutrição infantil. (A) Marasmo. Observe a perda da massa muscular e da gordura subcutânea; a cabeça parece ser grande demais para o corpo emagrecido. (B) Kwashiorkor. A criança apresenta edema generalizado, observado como ascite e inchaço da face, mãos e pernas. (A. De Clinic Barak, Reisebericht Kenya.)

Kwashiorkor

O kwashiorkor ocorre quando a privação de proteína é relativamente maior do que a redução de calorias totais (Fig. 8.17B). Essa é a forma mais comum de DAS observada em crianças africanas que foram desmamadas muito cedo e posteriormente alimentadas, quase exclusivamente, por dieta de carboidratos (o nome kwashiorkor é da língua Ga de Gana e descreve a doença de um bebê que aparece após a chegada de outra criança). A prevalência de kwashiorkor também é alta em países pobres do Sudeste Asiático. Formas menos graves da desnutrição podem ocorrer em todo o mundo, como em indivíduos com estado diarreicos crônicos, em que a proteína não é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

absorvida, ou naqueles com perda crônica de proteína (p. ex., enteropatias com perda de proteínas, síndrome nefrótica ou como consequência de queimaduras extensas). Nos Estados Unidos, raros casos de kwashiorkor foram relatados, resultantes de dietas da moda ou da substituição do leite por bebidas à base de arroz.

No kwashiorkor, ao contrário do marasmo, a privação pronunciada de proteína está associada à perda grave do compartimento visceral proteico, e a hipoalbuminemia resultante provoca um *edema generalizado ou dependente (em geral gravitacional)* (Fig. 8.17). O peso de crianças com kwashiorkor grave é tipicamente de 60% a 80% do normal. No entanto, a perda real de peso é mascarada pelo aumento na retenção de líquidos (edema). Em contraste com o marasmo, há relativa preservação de gordura subcutânea e da massa muscular. A perda discreta desses compartimentos também pode ser mascarada pelo edema.

As crianças com kwashiorkor apresentam *lesões cutâneas* características, exibindo zonas alternadas de hiperpigmentação, descamação e hipopigmentação, conferindo uma aparência de "pintura descascando". *As alterações no cabelo* incluem perda total da cor ou mechas alternadas com cabelos pálidos e mais escuros, alisamento, textura fina e perda de inserção firme ao couro cabeludo. Outras características que distinguem o kwashiorkor do marasmo incluem fígado gorduroso (resultante da síntese reduzida do componente proteico dos transportadores de lipídeos, as lipoproteínas), desenvolvimento de apatia, indiferença e perda de apetite. Como no marasmo, as deficiências de vitaminas podem estar presentes, assim como *defeitos na imunidade e infecções secundárias*. No kwashiorkor, a inflamação causada pela infecção produz um estado catabólico que agrava a desnutrição. Como mencionado anteriormente, o marasmo e o kwashiorkor representam dois extremos de um espectro e existe uma considerável sobreposição.

Desnutrição Secundária

Nos Estados Unidos, a desnutrição secundária geralmente se desenvolve em doentes crônicos, mais velhos e acamados. Estima-se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que mais de 50% dos residentes mais velhos em lares de idosos nos Estados Unidos estão desnutridos. Uma perda de peso acima de 5%, resultante de desnutrição, aumenta o risco de mortalidade em pacientes de lares de idosos em quase cinco vezes. Uma forma particularmente grave de desnutrição secundária, chamada *caquexia*, muitas vezes se desenvolve em pacientes com câncer em estágio avançado (Cap. 6). O definhamento é extremamente aparente e, muitas vezes, é o presságio da morte. Embora a perda de apetite possa explicá-la parcialmente, a caquexia pode aparecer antes da redução do apetite. Os mecanismos subjacentes são complexos, mas as citocinas secretadas por células tumorais, especialmente o TNF, que são liberadas como parte da resposta do hospedeiro aos tumores avançados, parecem estar envolvidas. Esses fatores estimulam diretamente a degradação de proteínas do músculo esquelético e também a mobilização de gorduras a partir das reservas lipídicas.

Morfologia

As principais alterações anatômicas da DAS são (1) insuficiência de crescimento, (2) edema periférico no kwashiorkor* e (3) perda de gordura corporal e atrofia muscular, mais acentuada no marasmo.

O **fígado**, no kwashiorkor, mas não no marasmo, está aumentado de volume e gorduroso; a cirrose sobreposta é rara.

No kwashiorkor (raramente no marasmo), o **intestino delgado** apresenta diminuição no índice mitótico das criptas das glândulas, associada a atrofia da mucosa e perda das vilosidades e microvilosidades. Nesses casos, ocorre a perda concomitante de enzimas do intestino delgado, muitas vezes manifestada como uma deficiência de dissacaridase. Deste modo, as crianças com kwashiorkor são inicialmente intolerantes à lactose e podem não responder bem a uma dieta à base de leite. Com tratamento, as alterações da mucosa são reversíveis.

A **medula óssea**, tanto no kwashiorkor quanto no marasmo, pode se tornar hipoplásica, principalmente como resultado da diminuição do número de precursores eritrocitários. Em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

consequência, a anemia geralmente está presente, mais frequentemente a anemia microcítica hipocrômica, devido à deficiência de ferro; no entanto, uma deficiência concomitante de folato pode ocasionar associação das anemias macrocítica e microcítica.

Alguns pesquisadores reportaram que o **cérebro** de bebês nascidos de mães desnutridas e também o das crianças que sofrem de DAS durante os primeiros 1 a 2 anos de vida pode apresentar atrofia, número reduzido de neurônios e mielinização deficiente da substância branca.

Outras alterações podem estar presentes, incluindo (1) atrofia tímica e linfoide (mais acentuadas no kwashiorkor que no marasmo), (2) alterações anatômicas induzidas por infecções intercorrentes, em particular por helmintos endêmicos e outros parasitos e (3) deficiências de outros nutrientes necessários, tais como o iodo e vitaminas.

---

* *Nota da Revisão Científica*: A presença de ascite e anasarca é frequentemente evidenciada.

Anorexia Nervosa e Bulimia

A anorexia nervosa é um estado de fome autoinduzido, resultando em perda de peso acentuada; a bulimia é uma condição na qual o paciente ingere grande quantidade de alimentos e, em seguida, induz o vômito. A bulimia é mais comum que a anorexia nervosa e apresenta melhor prognóstico. Estima-se que ocorra em 1% a 2% das mulheres e em 0,1% dos homens, com início médio do distúrbio aos 20 anos de idade. Esses distúrbios ocorrem principalmente em mulheres jovens, previamente saudáveis, que desenvolveram uma obsessão em atingir ou manter a magreza.

As características clínicas da anorexia nervosa geralmente são semelhantes às observadas na DAS. Além disso, os efeitos sobre o sistema endócrino são proeminentes. A *amenorreia*, resultante da diminuição da secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

consequente redução da secreção dos hormônios luteinizante e foliculoestimulante), é tão comum que a sua presença é quase um marcador para o diagnóstico. Outros achados comuns, relacionados com a *diminuição da liberação do hormônio tireoidiano*, incluem intolerância ao frio, bradicardia, constipação intestinal e alterações na pele e cabelo. Desidratação e anormalidades eletrolíticas são achados frequentes também. Os pelos do corpo podem estar aumentados, mas geralmente são finos e pálidos (lanugem). *Há uma redução na densidade óssea*, provavelmente em função dos baixos níveis de estrogênio, o que mimetiza a aceleração da osteoporose na pós-menopausa. Assim como o esperado em casos de desnutrição severa, a anemia, a linfopenia e a hipoalbuminemia podem estar presentes. Uma das principais complicações da anorexia nervosa é o aumento da suscetibilidade a *arritmias cardíacas e morte súbita*, ambas devido à hipocalemia.

Na bulimia, a *compulsão alimentar* é a regra. Enormes quantidades de comida, principalmente carboidratos, são ingeridas apenas para serem seguidos de vômitos induzidos. Embora irregularidades menstruais sejam comuns, a amenorreia ocorre em menos de 50% das pacientes bulímicos, provavelmente porque o peso e os níveis de gonadotrofina são mantidos próximos do normal. As principais complicações médicas estão relacionadas com a indução continuada de vômitos e ao uso crônico de laxantes e diuréticos. Elas incluem (1) desequilíbrios eletrolíticos (hipocalemia), que predispõem o paciente a arritmias cardíacas, (2) aspiração pulmonar do conteúdo gástrico e (3) ruptura do esôfago e do estômago. No entanto, não há sinais e sintomas específicos para essa síndrome e o diagnóstico deve ser definido após uma avaliação psicológica abrangente do paciente.

Deficiências Vitamínicas

Alguns comentários gerais sobre as vitaminas serão realizados antes de resumir suas funções individuais, bem como a consequência de sua deficiência.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *São necessárias 13 vitaminas são necessárias; 4 — A, D, E e K — são lipossolúveis, e as outras são hidrossolúveis*. A distinção entre as vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis é importante; embora as primeiras sejam mais facilmente armazenadas no corpo, elas podem ser precariamente absorvidas em distúrbios de má absorção de gorduras, causados por perturbações das funções digestivas (Cap. 15).
- *Certas vitaminas podem ser sintetizadas endogenamente* — a vitamina D, a partir de precursores esteroides, a vitamina K e a biotina pela microflora intestinal e a niacina a partir do triptofano, um aminoácido essencial. Apesar dessa síntese endógena, um suplemento alimentar de todas as vitaminas é essencial para a saúde.
- A deficiência de uma única vitamina é incomum; as deficiências de uma ou várias vitaminas podem estar acompanhadas de uma DAS concomitante.

Nas seções seguintes, as vitaminas A, D e C são apresentadas em detalhes devido as suas várias funções e as alterações morfológicas observadas nos estados de deficiência. Em seguida, há um resumo em forma de tabela das principais consequências das demais deficiências vitamínicas — vitaminas E, K e do complexo B — e também de alguns minerais essenciais.

Vitamina A

As principais funções da vitamina A são a manutenção da visão normal, a regulação do crescimento e diferenciação celular e a regulação do metabolismo lipídico. Vitamina A é o nome genérico para um grupo de compostos lipossolúveis relacionados que incluem *o retinol, o retinal e o ácido retinoico*, os quais apresentam atividades biológicas semelhantes. O retinol é o nome químico da vitamina A. Ele é a forma de transporte e, como os ésteres de retinol, também a forma de armazenamento. Um termo amplamente utilizado, *retinoides*, refere-se às substâncias químicas naturais e sintéticas estruturalmente relacionadas com a vitamina A, mas que não apresentam

******ebook converter DEMO Watermarks*******

necessariamente a atividade da vitamina A. Os alimentos derivados de animais, tais como fígado, peixe, ovos, leite e manteiga, são importantes fontes alimentares de vitamina A pré-formada. Os vegetais verdes folhosos e amarelos como as cenouras, a abóbora e o espinafre, fornecem grande quantidade de carotenoides, muitos dos quais são provitaminas metabolizadas em vitamina A ativa no organismo. Os carotenoides contribuem com aproximadamente 30% da vitamina A presente na dieta humana; o mais importante deles é o β-caroteno, o qual é convertido de modo eficiente em vitamina A. A ingestão diária recomendada de vitamina A é expressa em equivalentes de retinol, considerando-se assim tanto a vitamina A pré-formada quanto o β-caroteno.

A vitamina A é uma vitamina lipossolúvel e sua absorção requer bile, enzimas pancreáticas e algum nível de atividade antioxidante nos alimentos. O retinol (geralmente ingerido como éster de retinol) e o β-caroteno são absorvidos através da mucosa intestinal, em que β-caroteno é convertido a retinol (Fig. 8.18). O retinol é então transportado nos quilomícrons, sendo captado pelos hepatócitos através do receptor de apolipoproteína E. Mais de 90% das reservas corporais de vitamina A se localizam no fígado, predominantemente nas células estreladas perissinusoidais (células de Ito). Em pessoas saudáveis que possuem uma dieta adequada, essas reservas são suficientes para as necessidades corporais por pelo menos 6 meses. Os ésteres de retinol armazenados no fígado podem ser mobilizados; antes da sua liberação, o retinol se liga a uma proteína específica ligadora de retinol (RBP), sintetizada no fígado. A captação do retinol e RBP nos tecidos periféricos é dependente de receptores de RBP na superfície celular. Após sua absorção pelas células, o retinol é liberado e a RBP é reciclada, retornando para a corrente sanguínea. O retinol pode ser armazenado nos tecidos periféricos como éster de retinil ou ser oxidado para formar o ácido retinoico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

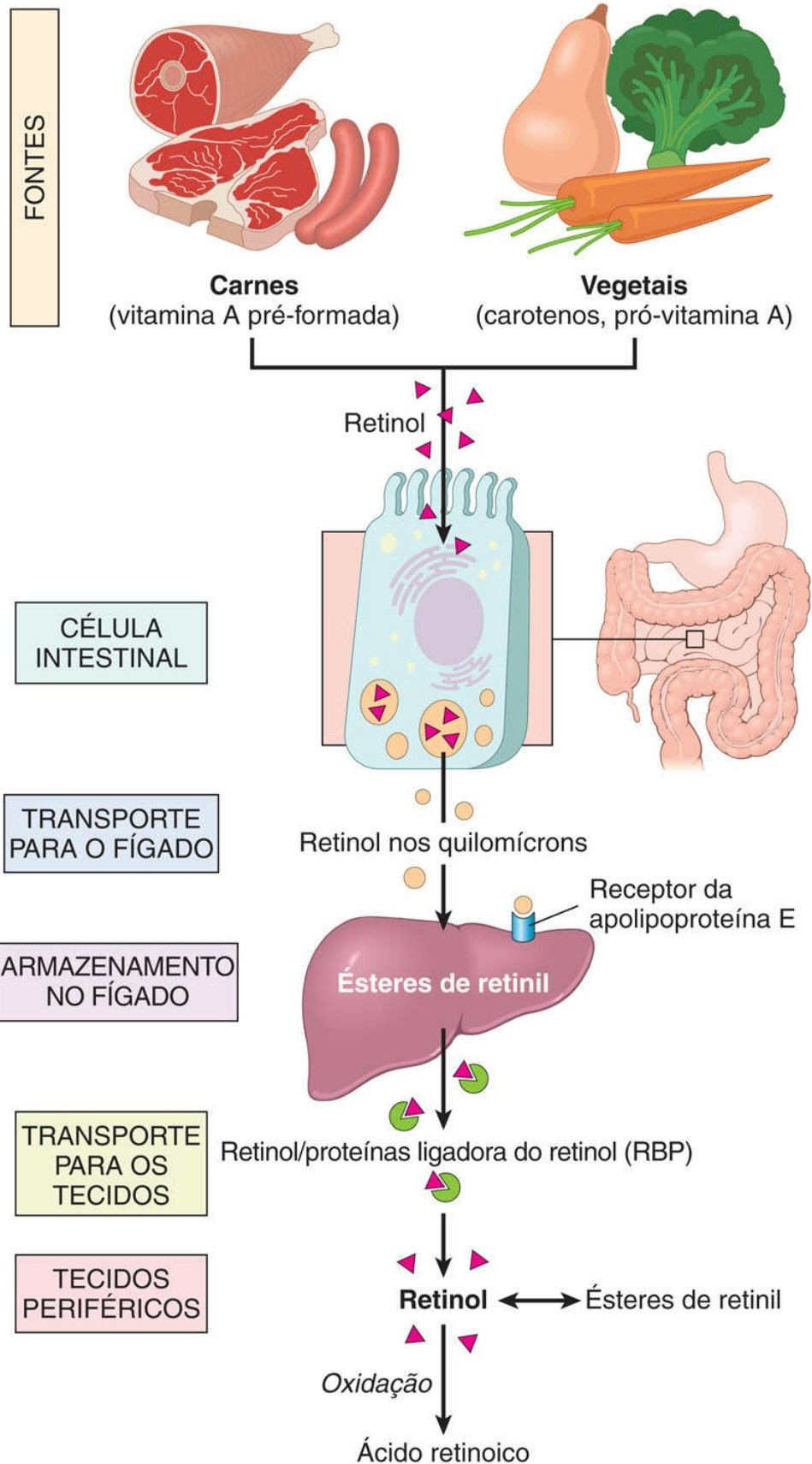



FIGURA 8.18 Metabolismo da vitamina A.

Função

Nos seres humanos, as funções mais bem-definidas da vitamina A são as seguintes:

- *Mantendo a visão normal em ambiente de luz reduzida*. O processo visual envolve quatro formas de pigmentos que contêm a vitamina A: a rodopsina, localizada nos bastonetes, o pigmento mais sensível à luz e, portanto, importante em ambientes com iluminação reduzida e três iodopsinas, localizadas nos cones, cada uma respondendo a uma cor específica sob luz intensa. A síntese de rodopsina a partir do retinol envolve (1) a sua oxidação a todo-trans-retinal, (2) a isomerização em 11-cis-retinal e (3) a interação com a opsina para formar a rodopsina. Um fóton de luz causa a isomerização do 11-cis-retinal em todo-trans-retinal e uma sequência de alterações na conformação da rodopsina, o que produz um sinal visual. Nesse processo, um impulso nervoso é gerado (por alterações no potencial de membrana) e transmitido por neurônios da retina até o cérebro. Durante a adaptação ao escuro, uma parte do todo-trans-retinal é reconvertida em 11-cis-retinal, porém a maior parte é reduzida a retinol e perdida na retina, o que explica a necessidade de um suprimento contínuo de retinol.
- *Potencializando a diferenciação de células epiteliais especializadas*. A vitamina A e os retinoides desempenham papel importante na diferenciação ordenada do epitélio colunar mucossecretor; quando há deficiência, o epitélio sofre *metaplasia escamosa*, se diferenciando em um epitélio ceratinizado. A ativação dos receptores de ácido retinoico (RARs) por seus ligantes provoca a liberação do correpressor e a formação obrigatória de heterodímeros com outro receptor retinoide, conhecido como o *receptor de retinoide X* (RXR). Tanto o RAR quanto o RXR possuem três isoformas, α, β e γ. Os heterodímeros RAR/RXR

******ebook converter DEMO Watermarks*******

se ligam a elementos responsivos do ácido retinoico, localizados em regiões reguladoras de genes que codificam receptores de fatores de crescimento, genes supressores de tumores e proteínas secretadas. Por meio de tais efeitos, os retinoides regulam o crescimento e diferenciação celular, o controle do ciclo celular e outras respostas biológicas. O *ácido todo-trans-retinoico*, um potente derivado ácido da vitamina A, apresenta a maior afinidade aos receptores do tipo RARs, em comparação aos outros retinoides.

- *Efeitos metabólicos dos retinoides*. O RXR, que se acredita ser ativado pelo ácido 9-*cis*-retinoico, pode formar heterodímeros com outros receptores nucleares, tais como os receptores envolvidos no metabolismo de fármacos, os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) e os receptores de vitamina D. Os PPARs são reguladores fundamentais do metabolismo de ácidos graxos, incluindo a oxidação de ácidos graxos na gordura e no músculo, adipogênese e metabolismo das lipoproteínas. A associação entre RXR e PPARγ é uma possível explicação para os efeitos metabólicos dos retinoides na adipogênese.
- *Melhorando a imunidade a infecções*. A suplementação de vitamina A pode reduzir as taxas de morbidade e mortalidade de algumas formas de diarreia. De modo similar, a suplementação em crianças em idade pré-escolar com sarampo, particularmente naquelas que estão desnutridas, pode reduzir a mortalidade e as complicações da doença, incluindo as lesões oculares e a cegueira. Os efeitos da vitamina A em processos infeciosos provavelmente resultam, em parte, da sua capacidade de estimular o sistema imune por mecanismos ainda pouco conhecidos. As infecções podem reduzir a biodisponibilidade de vitamina A, possivelmente por induzir a resposta de fase aguda, a qual parece inibir a síntese de RBP no fígado. A queda na RBP hepática provoca uma diminuição do retinol circulante, o que reduz a disponibilidade tecidual de vitamina A. O efeito benéfico da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vitamina A em doenças diarreicas pode estar relacionado com a manutenção e a recuperação da integridade do epitélio intestinal.

Além disso, os retinoides, o β-caroteno e alguns carotenoides relacionados podem atuar como agentes fotoprotetores e antioxidantes. Os retinoides possuem vários efeitos biológicos, incluindo efeitos no desenvolvimento embrionário, diferenciação e proliferação celular e metabolismo lipídico.

Os retinoides são utilizados clinicamente para o tratamento de doenças de pele, tais como acne grave e certas formas de psoríase, assim como no tratamento da leucemia promielocítica aguda. Conforme discutido no Capítulo 6, o ácido *todo-trans*-retinoico induz a diferenciação e subsequente apoptose de células da leucemia promielocítica aguda, através da sua capacidade de se ligar a proteína de fusão PML-RARα, presente neste tipo de câncer.

Estados de Deficiência

A deficiência de vitamina A ocorre em todo o mundo como consequência da desnutrição ou da absorção de gordura deficiente. Em crianças, as reservas de vitamina A são esgotadas por infecções e a absorção da vitamina é incipiente em recém-nascidos. Em adultos, a deficiência de vitamina A, em conjunto com a depleção de outras vitaminas lipossolúveis, pode se desenvolver em pacientes com síndromes de má absorção, tais como a doença celíaca, a doença de Crohn e a colite. A cirurgia bariátrica e o uso contínuo de laxantes de óleo mineral também podem levar à deficiência. Os vários efeitos da deficiência de vitamina A são discutidos a seguir:

- Conforme já discutido, a vitamina A é um componente da rodopsina e de outros pigmentos visuais. Não surpreendentemente, uma das primeiras manifestações de deficiência de vitamina A consiste nos problemas na visão, especialmente em ambientes de luz reduzida (*cegueira noturna*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Outros efeitos da deficiência de vitamina A estão relacionados com o seu papel na manutenção da diferenciação das células epiteliais (Fig. 8.19). A deficiência prolongada origina uma série de alterações envolvendo a metaplasia epitelial e a ceratinização. As alterações mais devastadoras ocorrem nos olhos e resultam em uma condição clínica denominada xeroftalmia (olhos secos). Inicialmente, há uma secura da conjuntiva (xerose conjuntival) à medida que o epitélio lacrimal e o mucossecretor normais são substituídos por epitélio ceratinizado. Em seguida, há acúmulo de resíduos de queratina formando pequenas placas opacas (*manchas de Bitot*) e, eventualmente, uma erosão da superfície áspera da córnea, resultando no amolecimento e na destruição da córnea (*ceratomalacia*) e *cegueira* total.
- A deficiência de vitamina A também induz a substituição do epitélio de revestimento das vias respiratórias superiores e do trato urinário por células escamosas ceratinizadas (metaplasia escamosa). A perda do epitélio mucociliado das vias aéreas predispõe os pacientes afetados a infecções pulmonares e a descamação dos restos de queratina no trato urinário predispõe a formação de cálculos nos rins e na bexiga. A hiperplasia e a hiperceratinização da epiderme com obstrução dos ductos das glândulas anexas podem provocar *dermatose folicular ou papular*.
- Outra consequência grave da deficiência de vitamina A é a *imunodeficiência*. Esse comprometimento imunológico é responsável pelas altas taxas de mortalidade por infecções comuns, tais como sarampo, pneumonia e diarreia infecciosa. Em algumas partes do mundo, onde há alta prevalência da deficiência de vitamina A, os suplementos dietéticos reduzem as taxas de mortalidade causadas por doenças infecciosas em 20% a 30%.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

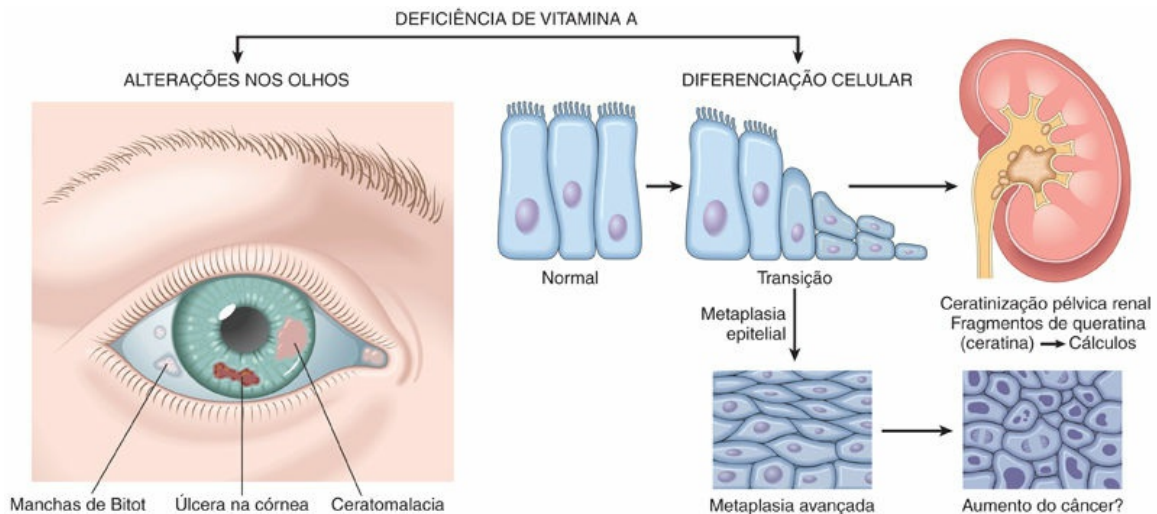



FIGURA 8.19 Deficiência de vitamina A: as principais consequências nos olhos, na produção de metaplasia ceratinizante de superfícies epiteliais especializadas e o seu possível papel na metaplasia epitelial. Não são descritas a cegueira noturna e a deficiência imune.

Toxicidade da Vitamina A

O excesso de vitamina A tanto a curto quanto a longo prazo pode provocar manifestações tóxicas — um ponto de preocupação devido às megadoses comercializadas por alguns vendedores de suplementos. As consequências da hipervitaminose A aguda foram primeiramente descritas em 1597 por Gerrit de Veer, um carpinteiro de um navio encalhado no Ártico, que relatou em seu diário os sintomas graves desenvolvidos por ele e outros membros da tripulação após ingerirem o fígado de um urso polar. Com esse conto cauteloso em mente, o "comedor aventureiro" deve saber que a toxicidade aguda por vitamina A também foi descrita em pessoas adeptas a ingestão de fígado, que se alimentaram de fígados de baleia, de tubarão e até mesmo atum.

Os sinais e sintomas da toxicidade aguda incluem dor de cabeça, tontura, vômito, letargia e visão turva — todos podem ser confundidos com aqueles provocados por um tumor cerebral. A toxicidade crônica está associada a perda de peso, anorexia, náuseas, vômitos e dores ósseas e articulares. O ácido retinoico estimula a produção e a atividade dos osteoclastos, resultando em aumento da reabsorção óssea e consequente elevado risco de fraturas. Embora os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

retinoides sintéticos utilizados para o tratamento da acne não estejam associados a essas complicações, seu uso durante a gestação deve ser evitado, devido ao efeito teratogênico bem estabelecido dos retinoides.

Vitamina D

A principal função da vitamina D lipossolúvel é a manutenção de níveis plasmáticos adequados de cálcio e fósforo para sustentar as funções metabólicas, a mineralização óssea e a transmissão neuromuscular. A vitamina D é necessária para a prevenção de doenças ósseas como o *raquitismo* (em crianças cujas epífises não estão completamente fechadas), a *osteomalacia* (em adultos) e o tétano hipocalcêmico. Em relação à tetania, a vitamina D mantém a concentração correta de cálcio ionizado no compartimento do fluido extracelular. Quando a deficiência se desenvolve, a queda do nível de cálcio ionizado no líquido extracelular resulta na excitação contínua dos músculos (tetania). No entanto, deve-se notar que qualquer redução no nível de cálcio sérico é rapidamente corrigida pelo aumento da secreção do paratormônio (hormônio da paratireoide). Por isso a tetania é bastante incomum. O foco desta seção é a função da vitamina D na regulação dos níveis séricos de cálcio.

Metabolismo

A principal fonte de vitamina D para os seres humanos é a sua síntese endógena na pele por meio da conversão fotoquímica de um precursor, o 7-de- hidrocolesterol, através da energia solar ou da luz UV artificial. A irradiação desse composto forma o *colecalciferol*, conhecido como vitamina D3; na discussão a seguir, para simplificação, o termo *vitamina D* é utilizado para se referir a este composto. Sob condições normais de exposição solar, cerca de 90% das necessidades de vitamina D são endogenamente derivadas do 7-de-hidrocolesterol presente na pele. Entretanto, os indivíduos afro-descendentes podem apresentar menor produção de vitamina D na pele, devido à pigmentação pela melanina (talvez um pequeno preço a ser pago pela proteção contra as neoplasias malignas induzidas pela

******ebook converter DEMO Watermarks*******

radiação UV). O restante é proveniente de fontes alimentares, tais como peixes de águas salgadas, plantas e grãos. Nas fontes vegetais, a vitamina D está presente em sua forma precursora, o ergosterol, o qual é convertido em vitamina D no corpo.

O metabolismo da vitamina D pode ser descrito da seguinte forma (Fig. 8.20):

1. Absorção de vitamina D juntamente com outras gorduras no intestino ou sua síntese a partir de precursores na pele
2. Ligação a α1-globulina no plasma (proteína de ligação à vitamina D) e seu transporte para o fígado
3. Conversão em 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) pela enzima 25-hidroxilase no fígado
4. Conversão da 25-OH-D em 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25-$(OH)_2$-D] (a forma mais ativa biologicamente da vitamina D) através da α1-hidroxilase nos rins

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 8.20 (A) Metabolismo normal da vitamina D. (B) Deficiência de vitamina D. Há substrato insuficiente para a hidroxilase renal (*1*), resultando na deficiência de 1,25-$(OH)_2$D (*2*) e da absorção de cálcio e fósforo a partir do intestino (*3*), com consequente redução dos níveis séricos de ambos (*4*). A hipocalcemia ativa as glândulas paratireoides (*5*), provocando a mobilização do cálcio e fósforo do tecido ósseo (*6a*). Simultaneamente, o hormônio paratireoidiano (PTH) induz a perda de fosfato pela urina (*6b*) e a retenção de cálcio. Em consequência, os níveis séricos de cálcio encontram-se normais ou quase normais, porém os níveis de fosfato estão baixos; por isso a mineralização é prejudicada (*7*).

A produção renal de 1,25-$(OH)_2$-D é regulada através de três mecanismos:

- *A hipocalcemia estimula a secreção do hormônio da paratireoide (PTH)*, que por sua vez aumenta a conversão de 25-OH-D em 1,25$(OH)_2$-D através da ativação da α1-hidroxilase.
- *A hipofosfatemia ativa diretamente a α1-hidroxilase*, que por sua vez aumenta a formação de 1,25$(OH)_2$-D.
- Através de um ciclo de retroalimentação negativa, os níveis elevados de 1,25-$(OH)_2$-D inibem a síntese desse metabólito pela também inibição da atividade da α1-hidroxilase (reduções nos níveis de 1,25-$(OH)_2$-D apresentam efeito oposto).

Funções

Assim como os retinoides e os hormônios esteroides, o 1,25-$(OH)_2$-D age através da sua ligação a um receptor nuclear de alta afinidade que, por sua vez, se liga a sequências reguladoras de DNA, induzindo desse modo a transcrição de genes-alvo específicos. Os receptores do 1,25-$(OH)_2$-D estão presentes na maioria das células nucleadas do corpo e participam da transdução de sinais que culminam em várias atividades biológicas, não apenas naquelas envolvidas na homeostase do cálcio e do fósforo. No entanto, as funções da vitamina D mais bem compreendidas se relacionam com a manutenção dos níveis plasmáticos normais de cálcio e fósforo, por agir nos intestinos, ossos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

e rins (Fig. 8.20).

A forma ativa da vitamina D:

- *Estimula a absorção intestinal de cálcio* através da regulação positiva do transporte de cálcio nos enterócitos.
- *Estimula a reabsorção do cálcio nos túbulos renais distais*.
- *Interage com o PTH na regulação do nível sanguíneo de cálcio*. Isso ocorre, em parte, através de regulação positiva do ligante do RANK nos osteoblastos, que por sua vez ativa os receptores de RANK nos precursores de osteoclastos. A ativação do RANK produz sinais que aumentam a diferenciação dos osteoclastos e a atividade de reabsorção óssea (Cap. 21).
- *Promove a mineralização óssea*. A vitamina D é necessária para a mineralização da matriz osteoide e da cartilagem epifisária durante a formação de ossos longos e chatos. Ela também estimula os osteoblastos a sintetizar a proteína de ligação ao cálcio denominada osteocalcina, a qual promove a deposição de cálcio.

É importante salientar que os efeitos da vitamina D no tecido ósseo dependem dos níveis de cálcio no plasma. Por um lado, em estados hipocalcêmicos, o 1,25-$(OH)_2$-D juntamente com o PTH aumenta a reabsorção de cálcio e fósforo do osso para manter os níveis sanguíneos. Por outro lado, em níveis normais de cálcio no sangue, a vitamina D também é necessária para a deposição de cálcio na cartilagem epifisária e na matriz osteoide.

Estados de Deficiência

A deficiência de vitamina D provoca o raquitismo em crianças em fase de crescimento e osteomalácia em adultos; essas doenças esqueléticas apresentam distribuição mundial. Ambas podem resultar de dietas deficientes em cálcio e vitamina D, mas provavelmente o fator mais importante é a exposição limitada à luz solar (p. ex., em mulheres com roupas extremamente cobertas; crianças nascidas de mães que têm gestações frequentes, seguidas da lactação, o que leva à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

deficiência de vitamina D e em habitantes nórdicos com pouca luz solar). Outras causas menos comuns de raquitismo e osteomalacia incluem doenças renais, que causam redução na síntese de 1,25-$(OH)_2$-D ou depleção de fosfato, além de distúrbios de má absorção. Embora o raquitismo e a osteomalacia raramente ocorram fora dos grupos de alto risco, as formas mais leves de deficiência de vitamina D (também chamada insuficiência de vitamina D), as quais provocam perda óssea e fraturas de quadril, são comuns em pessoas idosas. Alguns estudos também sugerem que a vitamina D pode ser importante na prevenção da desmineralização óssea. Parece que certas variantes do receptor da vitamina D, determinadas geneticamente, estão associadas a uma perda acelerada dos minerais do osso durante o envelhecimento e também a certas formas familiares de osteoporose (Cap. 21).

Independentemente da causa, a deficiência de vitamina D tende a causar hipocalcemia. Quando isso ocorre, há estimulação da produção de PTH, o qual (1) ativa a α_1-hidroxilase renal, aumentando a quantidade de vitamina D ativa e a absorção de cálcio; (2) mobiliza o cálcio do osso; (3) reduz a excreção renal de cálcio; e (4) aumenta a excreção renal de fosfato. Deste modo, o nível sérico de cálcio se eleva aproximando-se do normal, porém a hipofosfatemia persiste, prejudicando a mineralização óssea ou resultando em elevada remodelação óssea.

A compreensão das alterações morfológicas do raquitismo e da osteomalacia é facilitada por um breve resumo do desenvolvimento e manutenção normal do tecido ósseo. O desenvolvimento de ossos chatos do esqueleto envolve a ossificação intramembranosa, enquanto a formação dos ossos tubulares longos abrange a ossificação endocondral. Na formação óssea intramembranosa, as células mesenquimais se diferenciam diretamente em osteoblastos, os quais sintetizam a matriz osteoide de colágeno, na qual o cálcio é depositado. Em contraste, na ossificação endocondral, a cartilagem em crescimento nas placas epifisárias é mineralizada temporariamente e, em seguida, progressivamente reabsorvida e substituída por matriz osteoide, que sofre mineralização para formar osso (Fig. 8.21A).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

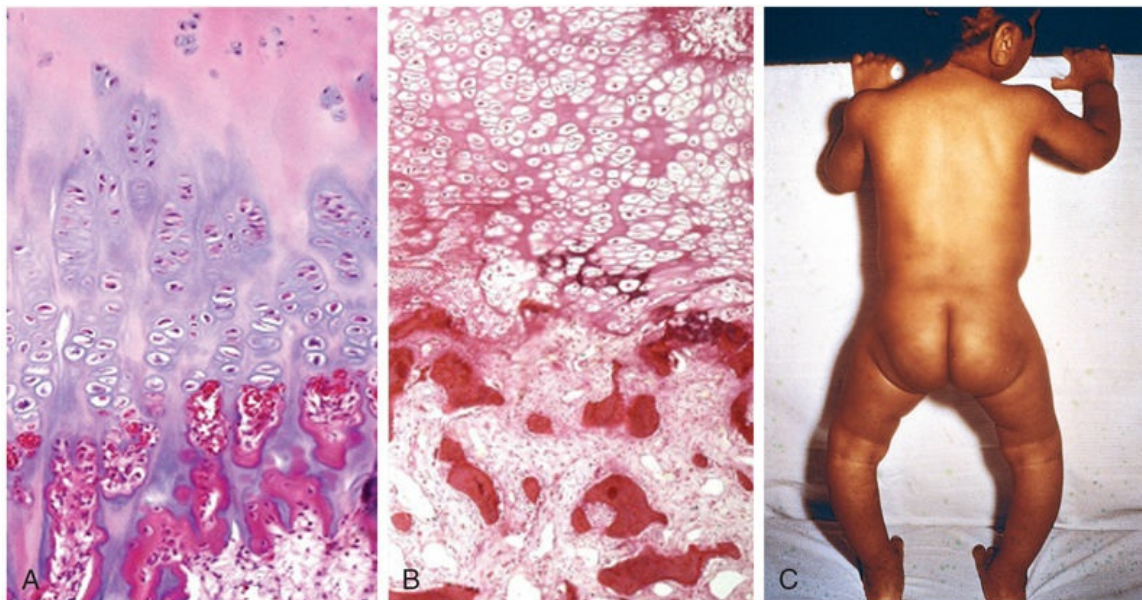



FIGURA 8.21 Raquitismo. (A) Junção costocondral normal de uma criança. Observe a formação de cartilagem em paliçada e a transição ordenada de cartilagem para um novo osso. (B) Junção costocondral raquítica na qual a cartilagem em paliçada está ausente. Trabéculas mais escuras correspondem aos ossos bem formados; trabéculas mais claras consistem em osteoide não calcificado. (C) Observe o arqueamento das pernas resultante da formação de tecido ósseo pouco mineralizado, em criança com raquitismo. (B. Cortesia do Dr. Andrew E. Rosenberg, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.)

Morfologia

O grande problema, tanto no raquitismo quanto na osteomalacia, é o excesso de matriz óssea desmineralizada

No entanto, as alterações que ocorrem nos ossos em crescimento de crianças com raquitismo são complicadas, devido à calcificação temporária e inadequada da cartilagem epifisária, o que atrapalha o crescimento ósseo endocondral. A seguinte sequência ocorre no raquitismo:

- Crescimento excessivo da cartilagem epifisária devido à calcificação temporária inadequada e falha na maturação e desintegração das células da cartilagem.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Persistência das massas de cartilagem irregulares e distorcidas, muitas das quais se projetam na cavidade medular.
- Deposição de matriz osteoide nos remanescentes cartilaginosos inadequadamente mineralizados.
- Interrupção da substituição ordenada da cartilagem por matriz osteoide, com alargamento e expansão lateral da junção osteocondral (Fig. 8.21B).
- Crescimento excessivo anormal de capilares e fibroblastos na região desorganizada resultante de microfraturas e pressões em ossos mineralizados de modo inadequado, fracos e malformados.
- Deformação do esqueleto devido à perda de rigidez estrutural dos ossos em desenvolvimento.

As alterações esqueléticas grosseiras no raquitismo dependem da gravidade e da duração do processo e, principalmente, das tensões a que são submetidos os ossos individuais. Durante a fase do engatinhar na infância, a cabeça e o tórax sustentam as maiores tensões. O osso occipital amolecido pode se tornar plano e os ossos parietais podem encurvar para dentro devido à pressão; com a liberação da pressão, o recuo elástico encaixa os ossos de volta às suas posições originais (**craniotabes**). O excesso de tecido osteoide forma uma **bossa frontal** e resulta em uma aparência quadrada da cabeça. A deformação do tórax resulta do crescimento excessivo da cartilagem ou do tecido osteoide na junção costocondral, produzindo o **"rosário raquítico"**. As áreas metafisárias enfraquecidas das costelas estão sujeitas à força dos músculos respiratórios, causando sua inclinação para dentro e gerando em consequência uma protrusão anterior do esterno **(deformidade em peito de pombo)**. A tração para dentro na margem do diafragma cria o **sulco de Harrison**, cinturando a cavidade torácica na margem inferior da caixa costal. A pelve pode se tornar deformada. Quando uma criança que já está andando desenvolve raquitismo, as deformidades geralmente afetam a coluna, a pelve e os ossos longos (p. ex., a tíbia), causando principalmente **lordose lombar** e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

arqueamento das pernas (Fig. 8.21C).

Em adultos com **osteomalacia**, a deficiência de vitamina D afeta a remodelação óssea normal que ocorre ao longo da vida. A matriz osteoide neoformada secretada pelos osteoblastos é inadequadamente mineralizada, resultando em excesso de tecido osteoide persistente, que é característico da osteomalacia. Embora os contornos dos ossos não sejam afetados, o osso se torna fraco e vulnerável a fraturas grosseiras ou microfraturas, que possivelmente afetam mais os corpos vertebrais e o colo do fêmur. No exame histopatológico, o tecido osteoide não mineralizado pode ser observado como uma camada espessa de matriz (corado de rosa em preparações de hematoxilina e eosina) disposta sobre as trabéculas mais basofílicas, normalmente mineralizadas.

Efeitos Não Esqueléticos da Vitamina D

Como mencionado anteriormente, o receptor da vitamina D está presente em várias células e tecidos que não participam da homeostase do cálcio e do fósforo. Além disso, macrófagos, ceratinócitos e alguns tecidos como mama, próstata e cólon podem produzir 1,25-di-hidroxivitamina D. Parece que a ativação induzida por patógenos de receptores do tipo Toll-like em macrófagos induz maior expressão dos receptores de vitamina D, assim como aumento local da síntese de 1,25-di-hidroxivitamina D. Isso causa a ativação da expressão de genes dependentes de vitamina D em macrófagos e outras células imunes vizinhas. O efeito resultante dessas mudanças na resposta imune continua obscuro. Parece que, em alguns pacientes com tuberculose, os suplementos de vitamina D aumentam a contagem de linfócitos e também a eliminação da *Mycobacterium tuberculosis*. Também foi relatado que níveis reduzidos de 1,25-di-hidroxivitamina D (<20 ng/mL) estão associados a um aumento de 30% a 50% da incidência de câncer de cólon, próstata e mama, porém ainda não está claro se a suplementação com vitamina D pode ou não reduzir o risco de câncer.

Toxicidade

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A exposição prolongada à luz solar pode causar queimaduras, mas não produz excesso de vitamina D, entretanto, megadoses da vitamina administrada por via oral podem resultar em um quadro de hipervitaminose. Em crianças, a hipervitaminose D pode se manifestar como calcificações metastáticas em tecidos moles, como os rins; em adultos, esta provoca dores ósseas e hipercalcemia. É interessante salientar que o potencial tóxico dessa vitamina é tão elevado que, em doses suficientemente grandes, se comporta como um potente raticida.

Vitamina C (Ácido Ascórbico)

A deficiência de vitamina C (hidrossolúvel) leva ao desenvolvimento de escorbuto, caracterizado principalmente por doenças ósseas em crianças em fase de crescimento e também por hemorragias e defeitos de cicatrização tanto em crianças quanto adultos. Os marinheiros da Marinha Real Britânica foram apelidados de "limeys" porque, no final do século XVIII, a Marinha começou a fornecer limões e suco de limão a eles para prevenir o escorbuto durante a sua longa permanência no mar. Foi apenas em 1932 que o ácido ascórbico foi identificado e sintetizado. Ao contrário da vitamina D, o ácido ascórbico não é sintetizado endogenamente em humanos; logo, somos inteiramente dependentes de uma dieta para adquirir esse nutriente. A vitamina C está presente no leite e em alguns produtos de origem animal (peixe, fígado), sendo também abundante em uma grande variedade de frutas e legumes. Todas as dietas, incluindo as mais restritivas, fornecem quantidades adequadas de vitamina C.

Função

O ácido ascórbico atua em várias vias biossintéticas, acelerando as reações de hidroxilação e amidação. A função mais claramente esclarecida da vitamina C é a ativação das prolil e lisil hidroxilases a partir de precursores inativos, permitindo a hidroxilação do procolágeno. O procolágeno hidroxilado inadequadamente não pode adquirir uma conformação helicoidal estável ou estabelecer ligações

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cruzadas adequadamente, sendo pouco secretado por fibroblastos. Essas moléculas secretadas perdem a sua resistência à tração, são mais solúveis e vulneráveis à degradação enzimática. O colágeno, que normalmente apresenta a maior quantidade de hidroxiprolina, é o mais afetado, particularmente nos vasos sanguíneos, sendo responsável pela predisposição a hemorragias no escorbuto. Além disso, uma deficiência de vitamina C suprime a síntese de polipeptídeos do colágeno, independentemente dos efeitos sobre a hidroxilação da prolina. A vitamina C também apresenta *propriedades antioxidantes*. Elas incluem a capacidade de eliminar radicais livres diretamente e a participação nas reações metabólicas que regeneram a forma antioxidante da vitamina E.

Estados de Deficiência

As consequências da deficiência de vitamina C são ilustradas na Figura 8.22. Felizmente, em virtude da abundância de ácido ascórbico nos alimentos, o escorbuto deixou de ser um problema de saúde mundial. Às vezes, é encontrado mesmo em populações de classe alta, como deficiência secundária, especialmente em idosos, pessoas que vivem sozinhas, e etilistas crônicos — grupos frequentemente caracterizados por padrões alimentares inadequados e irregulares. Ocasionalmente, o escorbuto se desenvolve em pacientes submetidos à diálise peritoneal, à hemodiálise e naqueles que aderem a dietas da moda.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

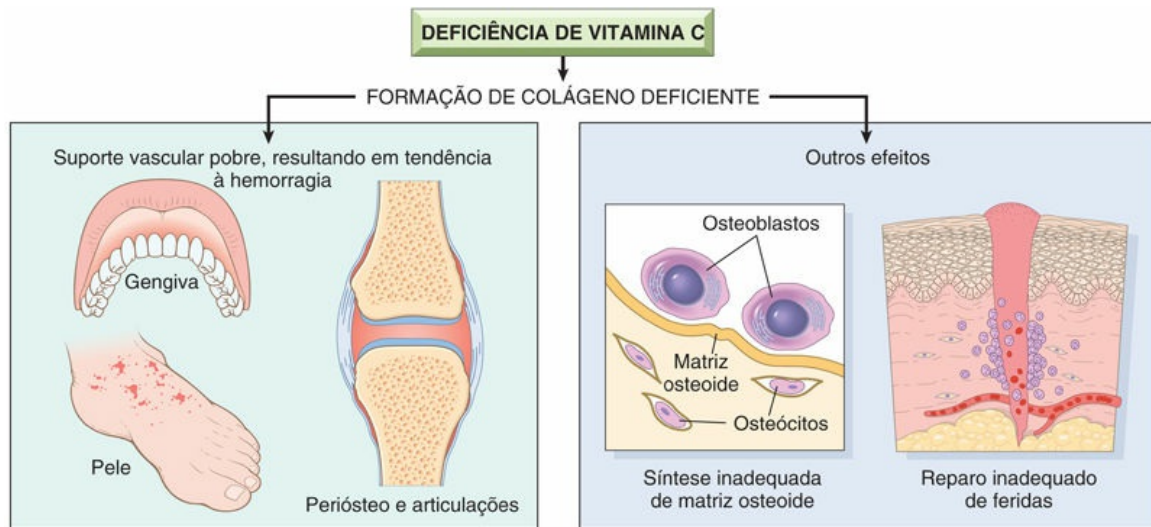



FIGURA 8.22 Principais consequências da formação deficiente de colágeno causada pela deficiência de vitamina C.

Toxicidade

A crença popular de que megadoses de vitamina C protegem contra o resfriado comum ou ao menos aliviam seus sintomas ainda não foi confirmada por estudos clínicos controlados. O breve alívio que pode ser vivenciado, provavelmente, é resultante da leve ação anti-histamínica do ácido ascórbico. O excesso de vitamina C é prontamente excretado na urina, mas pode causar uricosúria e aumento da absorção de ferro, com risco potencial de sobrecarga de ferro no organismo.

Outras vitaminas e alguns minerais essenciais estão relacionados e brevemente descritos nas Tabelas 8.9 e 8.10. O ácido fólico e a vitamina B_{12} são discutidos no Capítulo 12.

Tabela 8.9

Vitaminas: Principais Funções e Síndromes de Deficiência

Vitamina	Funções	Síndromes de Deficiência
Lipossolúveis		
Vitamina A	Componente do pigmento visual Manutenção do epitélio especializado Manutenção da resistência à infecção	Cegueira noturna, xeroftalmia, cegueira Metaplasia escamosa Vulnerabilidade a infecções, especialmente o sarampo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Vitamina D	Facilita a absorção intestinal de cálcio e fósforo e a mineralização óssea	Raquitismo em crianças Osteomalacia em adultos
Vitamina E	Antioxidante importante; remove os radicais livres	Degeneração espinocerebelar
Vitamina K	Cofator na carboxilação hepática dos procoagulantes – fatores II (protrombina), VII, IX e X e as proteínas C e S	Diátese hemorrágica
Hidrossolúveis		
Vitamina B_1 (tiamina)	Assim como o pirofosfato, é uma coenzima nas reações de descarboxilação	Beribéri seco ou úmido, síndrome de Wernicke, síndrome de Korsakoff
Vitamina B_2 (riboflavina)	Convertida em coenzimas flavina mononucleotídeo e flavina-adenina dinucleotídeo, cofatores para várias enzimas no metabolismo intermediário	Queilose, estomatite, glossite, dermatite, vascularização da córnea
Niacina	Incorporada a nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NAD) e NAD fosfato; envolvida em várias reações oxidação-redução (redox)	Pelagra – "os três Ds": demência, dermatite, diarreia
Vitamina B_6 (piridoxina)	Seus derivados atuam como coenzimas em várias reações intermediárias	Queilose, glossite, dermatite, neuropatia periférica
Vitamina B_{12}*	Necessária para o metabolismo normal do folato e para a síntese de DNA Manutenção da mielinização dos tratos da medula espinal	Associação de doenças sistêmicas (anemia megaloblástica e degeneração dos tratos posterolaterais da medula espinal)
Vitamina C	Atua em várias reações de redox e na hidroxilação do colágeno	Escorbuto
Folato*	Essencial para a transferência e utilização de unidades de carbono na síntese de DNA	Anemia megaloblástica, defeitos do tubo neural
Ácido pantotênico	Incorporado à coenzima A	Nenhuma síndrome não experimental reconhecida
Biotina	Cofator nas reações de carboxilação	Nenhuma síndrome clínica claramente definida

* Ver Capítulo 12

Tabela 8.10

Oligoelementos (Elementos-traço) Selecionados e Síndromes de Deficiência

Elemento	Função	Base da Deficiência	Características clínicas
Zinco	Componente de enzimas, especialmente oxidases	Suplementação inadequada em dietas artificiais Interferência na absorção de outros constituintes dietéticos Erros inatos do metabolismo	Erupção ao redor dos olhos, boca, nariz e ânus, denominada *acrodermatite enteropática* Anorexia e diarreia Retardo do crescimento em crianças Função mental deprimida Cicatrização de feridas e resposta imune prejudicadas Visão noturna deficiente Infertilidade
Ferro	Componente essencial da hemoglobina, bem como de várias metaloenzimas que contêm ferro	Dieta inadequada Perda sanguínea crônica	Anemia microcítica hipocrômica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Iodo	Componente do hormônio da tireoide	Fornecimento inadequado em alimentos e na água	Bócio e hipotireoidismo
Cobre	Componente da citocromo c oxidase, dopamina β-hidroxilase, tirosinase e lisil-oxidase (envolvida na ligação cruzada do colágeno)	Suplementação inadequada em dietas artificiais Interferência na sua absorção	Fraqueza muscular Defeitos neurológicos Ligação cruzada anormal do colágeno
Fluoreto	Substitui o cálcio durante a remineralização dos dentes, produzindo a fluorapatita, que é mais resistente a ácidos	Fornecimento inadequado no solo e na água Suplementação inadequada	Cáries dentárias
Selênio	Componente da glutationa peroxidase (GSH) Antioxidante com a vitamina E	Quantidades inadequadas no solo e na água	Miopatia Miocardiopatia (doença de Keshan)

Resumo

Doenças nutricionais

- A DAS primária é uma causa comum de mortes em crianças de países pobres. As duas principais síndromes da DAS são o marasmo e o kwashiorkor. A DAS secundária ocorre em pacientes portadores de doenças crônicas e com câncer avançado (como resultado da caquexia).
- O kwashiorkor é caracterizado por hipoalbuminemia, edema generalizado, fígado gorduroso, alterações da pele e defeitos na imunidade. É causado por dietas pobres em proteína, mas normal em calorias totais.
- O marasmo é caracterizado por emagrecimento resultante da perda de massa muscular e de gordura, com preservação relativa da albumina sérica. É causado por dietas severamente pobres em calorias — tanto por proteínas quanto não proteínas.
- A anorexia nervosa consiste em uma condição de fome autoinduzida, sendo caracterizada por amenorreia e diversas manifestações dos níveis reduzidos do hormônio tireoidiano. A bulimia é uma condição em que o vômito é induzido após a ingestão excessiva de alimentos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- As vitaminas A e D são lipossolúveis e apresentam atividades amplamente variadas. A vitamina C e os membros da família da vitamina B são hidrossolúveis (a Tabela 8.9 relaciona as funções das vitaminas e as síndromes de deficiência).

Obesidade

Tanto o excesso de tecido adiposo (obesidade) quanto o excesso de peso corporal estão associados ao aumento da incidência de várias das doenças mais importantes dos seres humanos, incluindo diabetes tipo 2, dislipidemias, doenças cardiovasculares, hipertensão e câncer. É um grande problema de saúde pública nos países desenvolvidos e um problema de saúde emergente em países em desenvolvimento, como a Índia. Nos Estados Unidos, a obesidade atingiu proporções epidêmicas. A prevalência da obesidade aumentou de 13% para 34% entre 1960 e 2008 e, em 2015, 68,6% dos americanos entre 20 e 75 anos de idade apresentavam sobrepeso, bem como 17% das crianças. Globalmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que até o ano de 2015, 700 milhões de adultos seriam obesos. As causas dessa epidemia são complexas, mas, sem dúvida, estão relacionadas com mudanças sociais na dieta e aos níveis de atividade física. **A obesidade é definida como um estado de aumento do peso corporal, causado pelo acúmulo de tecido adiposo de magnitude suficiente para provocar efeitos adversos à saúde**. Como se mede o acúmulo de gordura? Vários métodos de alta tecnologia foram criados, mas, para fins práticos, o índice de massa corporal (IMC) é o mais utilizado. O IMC é calculado como (peso em quilogramas)/(altura em metros)^2, ou kg/m^2.

O IMC está intimamente relacionado com a gordura corporal. IMC na faixa de 18,5 a 25 kg/m^2 é considerado normal, enquanto IMC entre 25 e 30 kg/m^2 marca o sobrepeso e IMC superior a 30 kg/m^2 caracteriza o indivíduo como obeso. É amplamente aceito que um IMC superior a 30 kg/m^2 confere risco à saúde. Na discussão a seguir, por questão de simplicidade, o termo obesidade é aplicado tanto ao sobrepeso quanto

******ebook converter DEMO Watermarks*******

à obesidade verdadeira.

Os efeitos adversos da obesidade estão relacionados não somente com o peso corporal total, mas também com a distribuição da gordura armazenada. A *obesidade central ou visceral*, na qual a gordura se acumula no tronco e na cavidade abdominal (no mesentério e em torno das vísceras), está associada a um risco muito mais acentuado para o desenvolvimento de várias doenças quando comparada a situações de acúmulo de excesso de gordura com distribuição difusa no tecido subcutâneo.

A etiologia da obesidade é complexa e compreendida de forma incompleta. Estão envolvidos fatores genéticos, ambientais e psicológicos. Contudo, de forma simples, *a obesidade é um distúrbio do equilíbrio energético*. Os dois lados da equação de energia, a ingestão e os gastos, são finamente regulados por mecanismos neurais e hormonais, de modo que o peso corporal é mantido dentro de um intervalo estreito, por muitos anos. Aparentemente, esse equilíbrio delicado é controlado por um ponto de ajuste interno, ou "lipostato", que detecta a quantidade de reservas de energia (tecido adiposo) e regula a ingestão de alimentos de forma adequada, bem como os gastos de energia. Vários "genes da obesidade" já foram identificados. Como esperado, eles codificam os componentes moleculares do sistema fisiológico que regula o equilíbrio de energia. Um elemento fundamental na homeostase energética é o gene *LEP* e seu produto, a *leptina*. Esse membro único da família das citocinas, secretado pelos adipócitos, regula ambos os lados da equação de energia — a ingestão de alimentos e o gasto de energia. Como discutido posteriormente, o efeito final da leptina é *a redução da ingestão de alimentos e o aumento do gasto de energia.*

De forma simplificada, os mecanismos neuro-humorais que regulam o equilíbrio de energia e o peso corporal podem ser divididos em três componentes (Fig. 8.23):

- *O sistema periférico ou aferente* gera sinais provenientes de vários locais. Seus principais componentes são a leptina e a adiponectina, produzidas pelos adipócitos, a insulina

******ebook converter DEMO Watermarks*******

produzida pelo pâncreas, a grelina produzida pelo estômago e finalmente o peptídeo YY a partir do íleo e cólon. A leptina reduz a ingestão de alimentos e é discutida em detalhes posteriormente. A secreção de grelina estimula o apetite e pode atuar como um “sinal iniciador da refeição”. O peptídeo YY, liberado pós-prandialmente pelas células endócrinas no íleo e cólon, é um sinal de saciedade.

- *O núcleo arqueado no hipotálamo* processa e integra os sinais periféricos e gera novos sinais que são transmitidos pelos (1) neurônios POMC (pró-opiomelanocortina) e CART (transcritos regulados pela cocaína e anfetamina), (2) neurônios NPY (neuropeptídeo Y) e AgRP (peptídeo relacionado com o gene agouti).
- *O sistema eferente*, que consiste em neurônios hipotalâmicos regulados pelo núcleo arqueado, sendo organizado ao longo de duas vias, anabólica e catabólica, as quais controlam a ingestão de alimentos e o gasto de energia, respectivamente.
- Os neurônios POMC/CART ativam neurônios eferentes que aumentam o gasto de energia e a perda de peso através da produção de moléculas como o hormônio α-estimulador de melanócitos (MSH), os quais reduzem a ingestão de alimentos (efeito anorexígeno). O MSH emite sinais através do receptor da melanocortina (MC4R). Em contraste, os neurônios NPY/AgRP ativam neurônios eferentes que promovem a ingestão de alimentos (efeito orexígeno) e o ganho de peso. Os sinais transmitidos por neurônios eferentes também se comunicam com os centros do prosencéfalo e do mesencéfalo que controlam o sistema nervoso autônomo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

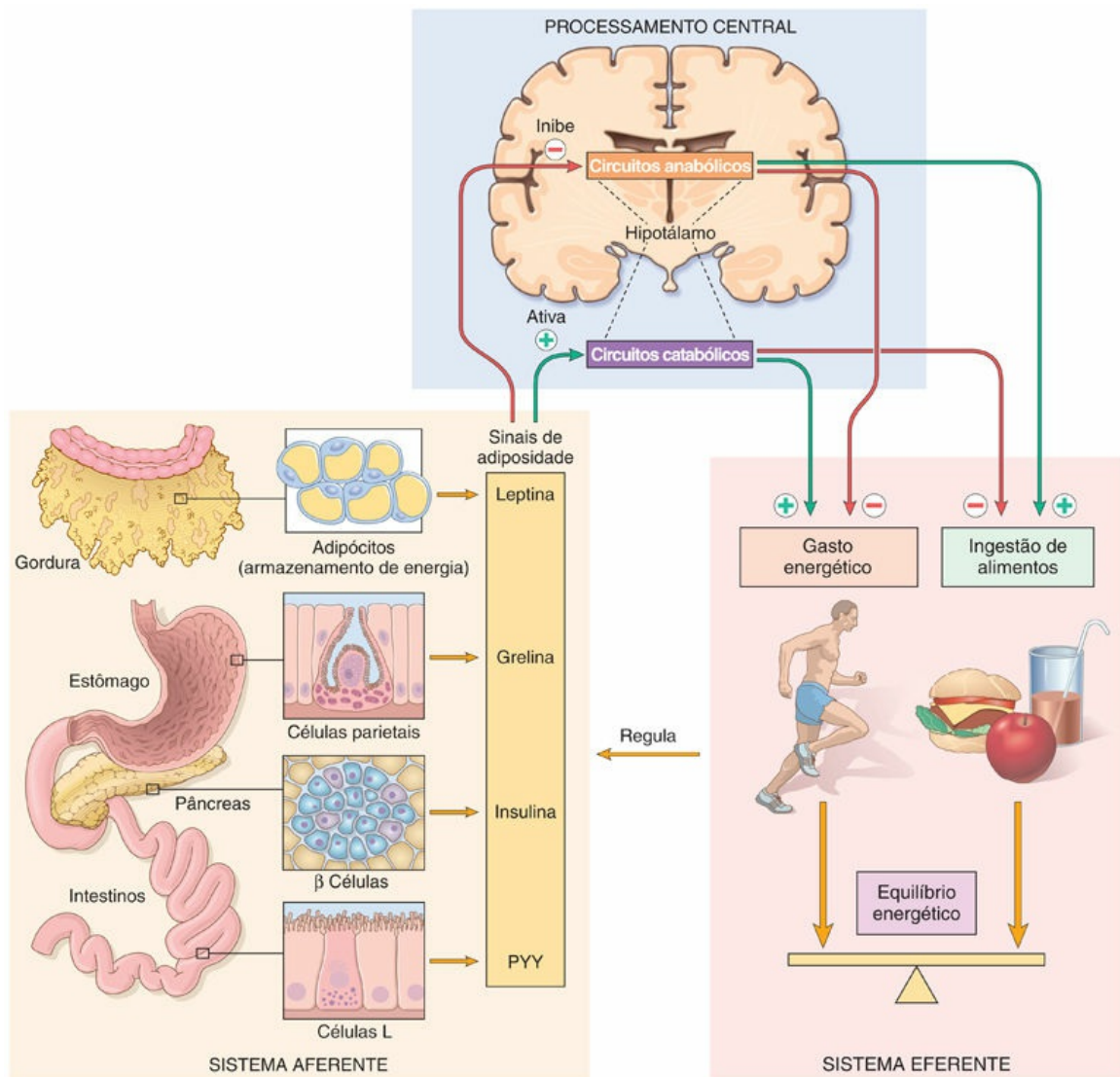



FIGURA 8.23 Rede de circuitos reguladora do equilíbrio energético. Quando energia suficiente é armazenada no tecido adiposo e o indivíduo está bem alimentado, os sinais aferentes de adiposidade (insulina, leptina, grelina e peptídeo YY) são enviados às unidades centrais de processamento neuronal, no hipotálamo. Lá os sinais de adiposidade inibem os circuitos anabólicos e ativam os catabólicos. Os ramos efetores desses circuitos centrais alteram, por sua vez, o equilíbrio energético, através da inibição da ingestão de alimentos e estimulação do gasto energético. Em consequência, há uma redução das reservas de energia e os sinais de proadiposidade são atenuados. Em contraste, quando as reservas de energia estão baixas, os circuitos anabólicos disponíveis assumem o comando, à custa dos circuitos catabólicos, visando ao aumento das reservas de energia na forma de tecido adiposo.

Em seguida, serão discutidos dois componentes importantes do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sistema aferente que regulam o apetite e a saciedade: a leptina e os hormônios intestinais e também a adiponectina, a qual regula o gasto de gordura.

Leptina

A leptina é secretada por adipócitos e a sua produção é regulada pelo nível das reservas de gordura. O IMC e as reservas de gordura corporal estão diretamente relacionados com a secreção de leptina. Na presença de tecido adiposo abundante, a secreção de leptina é estimulada e o hormônio atravessa a barreira hematoencefálica e alcança o hipotálamo, onde *reduz a ingestão de alimentos estimulando os neurônios POMC/CART e inibindo os neurônios NPY/AgRP*. A sequência oposta de eventos ocorre quando há reservas inadequadas de gordura corporal: a secreção de leptina é diminuída e o consumo de alimentos é aumentado. Em pessoas que apresentam peso estável, as atividades dessas vias são equilibradas. A leptina também aumenta o gasto de energia ao estimular a atividade física, o gasto de energia e a *termogênese*, os quais podem ser os mais importantes efeitos catabólicos mediados pela leptina através do hipotálamo. Embora os efeitos da leptina na ingestão de alimentos e no gasto de energia possam ser facilmente demonstrados em camundongos e seres humanos não obesos, a resposta anorexígena da leptina é atenuada em estados de obesidade, apesar dos altos níveis circulantes de leptina. Essa resistência à leptina em camundongos obesos pode ser contornada pela injeção intraventricular de leptina. Partindo do observado, verificou-se também que injeções de leptina em humanos obesos não conseguiram alterar a ingestão de alimentos e o gasto energético, abreviando o entusiasmo inicial com a terapia da leptina contra a obesidade.

Em roedores e em seres humanos, as mutações de perda de função que afetam os componentes da via da leptina originam um quadro de obesidade grave. Os camundongos com mutações que desativam o gene da leptina ou o seu receptor deixam de perceber a adequação das reservas de gordura, comportando-se como se fossem desnutridos e comendo de forma voraz. Em seres humanos assim como nos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

camundongos, as mutações no gene da leptina ou do seu receptor, embora raras, podem causar obesidade severa. *As mutações no gene do receptor 4 da melanocortina (MC4R) são mais comuns, encontradas em 4 a 5% dos pacientes com obesidade severa.* Como mencionado anteriormente, MSH envia sinais de saciedade ao se ligar a esse receptor. Esses traços monogênicos salientam a importância da via da leptina no controle do peso corporal e possivelmente tipos de defeitos mais comuns dessa via serão descobertos em obesos. Por exemplo, muitas pessoas obesas possuem níveis elevados de leptina no sangue, sugerindo que a resistência à leptina é prevalente entre os seres humanos. Em conclusão, deve-se mencionar que, como a leptina, a insulina também exerce respostas anorexígenas. No entanto, o mecanismo desse efeito da insulina é menos certo, e a maioria das evidências aponta para a supremacia da leptina na regulação da adiposidade.

Adiponectina

A adiponectina, produzida no tecido adiposo, já foi chamada "molécula de queima de gordura" e "anjo da guarda contra a obesidade". Ela direciona os ácidos graxos aos músculos para sua oxidação. Ainda, diminui a influxo de ácidos graxos para o fígado e o conteúdo total de triglicerídeos hepáticos. A síntese de glicose no fígado também é reduzida, resultando em aumento da sensibilidade à insulina e protegendo contra a síndrome metabólica. *Além dos seus efeitos metabólicos, a adiponectina possui efeitos antidiabéticos, anti-inflamatórios, antiaterogênicos, antiproliferativos e cardioprotetores.* Os seus níveis séricos são mais baixos em indivíduos obesos do que nos indivíduos magros. Esses efeitos contribuem para o desenvolvimento da resistência à insulina associada à obesidade, do diabetes tipo 2 e da doença hepática gordurosa não alcoólica (Cap. 14), bem como para um risco aumentado de certos tipos de câncer, discutido posteriormente.

Tecido Adiposo e Outros Mediadores

Além da leptina e da adiponectina, o tecido adiposo produz outros

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mediadores, tais como citocinas, quimiocinas e hormônios esteroides, que permitem que o tecido adiposo atue como um conector entre o metabolismo dos lipídeos, a alimentação e a resposta inflamatória. O número total de adipócitos é determinado durante a fase da adolescência e é maior em pessoas que eram obesas na infância, proporcionando outra razão para a preocupação acerca da obesidade infantil. Nos adultos, aproximadamente 10% dos adipócitos são renovados anualmente, entretanto, o número de adipócitos permanece constante, independentemente da massa corporal individual. As dietas falham, em parte, porque a perda de lipídeos dos adipócitos provoca diminuição dos níveis de leptina, estimulando o apetite e diminuindo o gasto energético.

Hormônios Intestinais

Os hormônios intestinais atuam rapidamente como iniciadores e terminadores da vontade de comer. Exemplos prototípicos incluem a grelina e o peptídeo YY (PYY). A grelina é produzida no estômago e no núcleo arqueado do hipotálamo. Aumenta a ingestão de alimentos, atuando provavelmente através da estimulação dos neurônios NPY/AgRP no hipotálamo. Os níveis de grelina normalmente aumentam antes das refeições e caem cerca de uma a duas horas depois, porém esta queda é sutil em pessoas obesas. Em indivíduos obesos, os níveis de grelina são menores em comparação aos observados em pessoas de peso normal, aumentando à medida que há redução no grau de obesidade. Curiosamente, o aumento dos níveis de grelina é significativamente reduzido em indivíduos submetidos à cirurgia de *bypass* gástrico para o tratamento da obesidade, sugerindo que os efeitos benéficos de tal cirurgia podem ser atribuídos, em parte, à redução da superfície da mucosa gástrica exposta aos alimentos.

O *PYY* é segregado por células endócrinas no íleo e no cólon em resposta ao consumo de alimentos. Isso diminui o apetite e aumenta a sensação de plenitude (saciedade). Ele age, provavelmente, através da estimulação dos neurônios POMC/CART no hipotálamo, diminuindo, em consequência, a ingestão de alimentos.

O PYY também reduz a taxa de esvaziamento gástrico e a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

motilidade intestinal (“freio ileal”), ambos os quais contribuem para a saciedade. Na obesidade, os níveis de PYY são menores e podem apresentar valor terapêutico no tratamento de pessoas com sobrepeso ou obesas.

Função do Microbioma Intestinal

Uma série interessante de observações sugere que o microbioma intestinal pode estar envolvido no desenvolvimento da obesidade. Em apoio a esta teoria, existe a constatação de que os perfis de microbiota do intestino diferem entre camundongos geneticamente obesos e magros. O microbioma de camundongos geneticamente obesos pode obter muito mais energia dos alimentos quando comparado ao microbioma dos camundongos magros. A colonização do intestino de camundongos sem germes pela microbiota de camundongos obesos (mas não pela microbiota de camundongos magros) está associada ao aumento do peso corporal. A relevância desses modelos para a obesidade humana é tentadora, mas ainda não foi comprovada.

Consequências Clínicas da Obesidade

A obesidade, especialmente a obesidade central, é um conhecido fator de risco para inúmeras condições, incluindo diabetes tipo 2, doença cardiovascular e câncer. A obesidade central também está envolvida em um conjunto de alterações conhecida como *síndrome metabólica*, caracterizada por anormalidades da glicose e do metabolismo lipídico, em associação a hipertensão e a um estado pró-inflamatório sistêmico evidente. Parece ser causada pela resposta inflamatória a ácidos graxos livres e altos níveis de lipídios nas células e nos tecidos. O inflamassomo estimula a secreção de IL-1, a qual provoca a resistência à insulina. As seguintes associações são dignas de nota:

- *A obesidade está associada à resistência à insulina e à hiperinsulinemia*, características importantes do diabetes tipo 2 (Cap. 20). O excesso de insulina, por sua vez, pode desempenhar papel na retenção de sódio, no aumento do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

volume de sangue, na produção excessiva de norepinefrina e na proliferação de células do músculo liso, que são características determinantes da hipertensão. Qualquer que seja o mecanismo, o risco de desenvolvimento de hipertensão em indivíduos previamente normotensos aumenta proporcionalmente com o peso.

- *Os indivíduos obesos geralmente exibem hipertrigiceridemia e baixos níveis de colesterol HDL,* fatores que aumentam o risco de doença arterial coronariana. No entanto, a associação entre a obesidade e a doença cardíaca não é simples e a ligação existente relaciona-se mais com o diabetes e a hipertensão em conjunto do que com o peso por si só.
- *A doença hepática gordurosa não alcoólica* é comumente associada à obesidade e ao diabetes tipo 2. Pode progredir para quadros clínicos de fibrose e cirrose (Cap. 16).
- *A colelitíase (cálculos biliares)* é seis vezes mais comum em obesos do que em indivíduos magros. Os mecanismos principais incluem aumento nos níveis de colesterol total do corpo, aumento da renovação do colesterol e também aumento da excreção biliar de colesterol, que, por sua vez, predispõe à formação de cálculos biliares ricos em colesterol nas pessoas afetadas (Cap. 16).
- *A síndrome da hipoventilação* consiste em um conjunto de alterações respiratórias em pessoas muito obesas. Essa condição também é conhecida como síndrome de Pickwick, por causa do rapaz obeso que constantemente adormecia no livro *The Pickwick Papers* de Charles Dickens. A hipersonolência, tanto à noite quanto durante o dia, é marcante e está frequentemente associada a pausas apneicas durante o sono (apneia do sono), à policitemia e a uma eventual insuficiência cardíaca no lado direito.
- *A adiposidade marcante é um fator predisponente para o desenvolvimento da doença articular degenerativa* (osteoartrite). Essa forma de artrite, que tipicamente aparece em pessoas mais velhas, é atribuída em grande parte aos efeitos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cumulativos do uso e do desgaste das articulações. Quanto maior for a carga de gordura do corpo, maior o trauma nas articulações com o decorrer do tempo.
- Os marcadores da inflamação, tais como a proteína C reativa (CRP) e as citocinas pró-inflamatórias, como o TNF, estão frequentemente elevados em pessoas obesas. A base da referida inflamação é incerta, tanto um efeito pró-inflamatório direto do excesso de lipídeos circulantes quanto a secreção aumentada de citocinas pelos adipócitos repletos de gordura foram propostos. Seja qual for a causa, acredita-se que a inflamação crônica pode contribuir para muitas das complicações da obesidade, incluindo a resistência à insulina, as alterações metabólicas, a trombose, as doenças cardiovasculares e o câncer.

Obesidade e Câncer

Existe um aumento da incidência de certos tipos de câncer em pessoas com excesso de peso, incluindo câncer de esófago, da tireoide, do cólon e dos rins em homens e câncer de esôfago, de endométrio, da vesícula biliar e dos rins em mulheres. Em geral, a obesidade está associada a aproximadamente 20% das mortes por câncer em mulheres e a 14% das mortes em homens. Os mecanismos subjacentes são desconhecidos e é provável que sejam múltiplos.

- *Níveis elevados de insulina*. A resistência à insulina provoca uma hiperinsulinemia, a qual apresenta diversos efeitos que podem contribuir direta ou indiretamente para o câncer. Por exemplo, a hiperinsulinemia gera aumento nos níveis do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF) livre. O IGF-1 é um mitógeno e o seu receptor, IGFR-1, é altamente expresso em muitos cânceres humanos. O IGFR-1 ativa as vias RAS e PI3K/AKT, que promovem o crescimento tanto de células normais quanto neoplásicas (Cap. 6).
- A obesidade possui efeitos nos *hormônios esteroides* que regulam o crescimento e a diferenciação celular na mama, no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

útero e em outros tecidos. Especificamente, a obesidade aumenta: a síntese de estrogênio a partir de precursores androgênicos, a síntese de andrógenos nos ovários e nas glândulas adrenais e a disponibilidade de estrogênio em pessoas obesas, através da inibição da síntese da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) no fígado.

- Conforme discutido anteriormente, a secreção de *adiponectina** pelo tecido adiposo é reduzida em indivíduos obesos. A adiponectina suprime a proliferação celular e promove a apoptose. Também neutraliza as ações da p53 e da p21. Em indivíduos obesos, essas ações antineoplásicas da adiponectina podem estar comprometidas.
- O *estado pró-inflamatório* associado à obesidade pode, por si só, ser cancerígeno, através de mecanismos discutidos no Capítulo 6.

Resumo

Obesidade

- A obesidade é um distúrbio da regulação da energia. Ela aumenta o risco de várias condições importantes, tais como resistência à insulina, diabetes tipo 2, hipertensão arterial e hipertrigliceridemia, as quais estão associadas ao desenvolvimento de doença arterial coronariana.
- A regulação do balanço energético é muito complexa. Este apresenta três componentes principais: (1) os sinais aferentes, provenientes principalmente da insulina, leptina, grelina e peptídeo YY; (2) o sistema central do hipotálamo, o qual integra os sinais aferentes e aciona os sinais eferentes; e (3) os sinais eferentes, que controlam o balanço energético.
- A leptina apresenta papel importante no balanço energético. Sua liberação dos tecidos adiposos é regulada por reservas grandes de gordura. A leptina se liga aos seus receptores no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hipotálamo e reduz a ingestão de alimentos através da estimulação dos neurônios POMC/CART e da inibição dos neurônios NPY/AgRP.

- Além do diabetes e das doenças cardiovasculares, a obesidade também está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de certos tipos de câncer, da doença hepática gordurosa não alcoólica e de cálculos biliares.

Dieta e Doenças Sistêmicas

Os problemas da desnutrição ou da obesidade, assim como as deficiências de nutrientes específicos, foram discutidos; entretanto, a composição da dieta, mesmo na ausência de qualquer um desses problemas, pode contribuir de forma significativa para a etiologia e a progressão de certo número de doenças. Alguns exemplos são expostos nesta seção.

Atualmente, uma das questões mais importantes e controversas desse tema é a contribuição da dieta para a aterogênese. A questão central consiste se a modificação da dieta — especificamente a redução do consumo de alimentos ricos em colesterol e gorduras animais saturadas (p. ex., ovos, manteiga, carnes vermelhas) — pode reduzir os níveis séricos de colesterol e prevenir ou retardar o desenvolvimento da aterosclerose (de maior importância, a doença cardíaca coronariana) em pessoas sem história prévia de doenças cardiovasculares. Isto é o que denominamos "prevenção primária". Conhecemos algumas, mas não todas as respostas. Nos Estados Unidos, um adulto normalmente consome uma grande quantidade de gordura e colesterol por dia, com uma proporção de ácidos graxos saturados e ácidos graxos poli-insaturados de cerca de 3:1. A redução do nível de ácidos graxos saturados em relação ao nível dos poli-insaturados provoca diminuição de 10% a 15% no colesterol sérico em algumas semanas. Os óleos vegetais (p. ex., óleos de milho e girassol) e os óleos de peixe contêm ácidos graxos poli-insaturados e representam fontes adequadas desses lipídios que reduzem o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

colesterol. Os ácidos graxos do óleo de peixe que pertencem à família do ômega-3, ou ***n***-3, contêm mais ligações duplas que o ômega-6, ou ***n***-6, encontrado nos óleos vegetais. Presume-se então que a suplementação de dieta com óleos de peixe pode proteger contra a aterosclerose. Um estudo em homens holandeses, cuja dieta habitual diária continha 30 g de peixe revelou uma frequência significativamente menor de morte por doença cardíaca coronariana do que entre os indivíduos do grupo controle. No entanto, outros estudos mostraram que os suplementos de ácidos graxos ômega-3 não reduzem o risco de doenças cardiovasculares, sugerindo que componentes do peixe ainda desconhecidos podem ser necessários para a proteção contra essas doenças.

Outros efeitos específicos da dieta sobre a doença já foram reconhecidos:

- A restrição na ingestão de sódio reduz a hipertensão arterial.
- Alguns pesquisadores acreditam que, as fibras alimentares, que causam aumento da massa fecal, possuem efeito preventivo contra a diverticulose do cólon.
- A restrição calórica demonstrou, de modo convincente, que provoca aumento na expectativa de vida em animais experimentais, incluindo os macacos. A base dessa observação impressionante não está clara (Cap. 2).
- Até o simples alho foi apontado como protetor contra as doenças cardíacas (e infelizmente também contra os beijos — e o diabo), embora as pesquisas ainda não tenham comprovado de forma definitiva este efeito.

Dieta e Câncer

Em relação à carcinogênese, três aspectos da dieta são motivos de preocupação: (1) o conteúdo de carcinógenos exógenos, (2) a síntese endógena de substâncias carcinogênicas a partir dos componentes da dieta e (3) a falta de fatores protetores.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Um exemplo de carcinógeno exógeno é a *aflatoxina*, um fator importante no desenvolvimento de carcinomas hepatocelulares em regiões da Ásia e África. A exposição à aflatoxina causa uma mutação específica (códon 249) no gene *TP53* das células tumorais. Essa mutação pode ser utilizada como uma assinatura molecular da exposição à aflatoxinas em estudos epidemiológicos.
- A preocupação com a síntese *endógena* de agentes carcinogênicos ou de promotores do câncer a partir de componentes da dieta está relacionada principalmente com o carcinoma gástrico. *Nitrosaminas* e *nitrosamidas* estão implicadas no desenvolvimento desses tumores em seres humanos, uma vez que induzem câncer gástrico em animais. Esses compostos são formados no organismo a partir de nitritos e aminas ou amidas derivados de proteínas digeridas. As fontes de nitritos incluem o nitrito de sódio, adicionado aos alimentos como conservante e os nitratos presentes nos vegetais comuns, os quais sofrem redução pela flora bacteriana no intestino. Existe, portanto, potencial para a produção endógena de agentes carcinogênicos a partir de componentes dietéticos, que podem também afetar o estômago.
- *A alta ingestão de gordura animal, combinada com baixa ingestão de fibras, tem sido relacionada na gênese do câncer de cólon.* A melhor explicação para essa associação é a seguinte: o aumento na ingestão de gordura eleva os níveis dos ácidos biliares no intestino, o que por sua vez altera a flora intestinal, favorecendo o crescimento de bactérias microaerófilas. Os ácidos biliares ou os seus metabólitos produzidos por essas bactérias podem atuar como agentes cancerígenos ou promotores de câncer. O efeito protetor de uma dieta rica em fibras pode estar relacionado com (1) o aumento do volume fecal e diminuição do tempo de permanência no intestino, o que reduz a exposição da mucosa a supostos agentes agressores e (2) a capacidade de certas fibras de se ligarem a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

agentes cancerígenos e, assim, proteger a mucosa. Em geral, as tentativas de documentar essas teorias através de estudos clínicos e experimentais revelaram resultados contraditórios.

- Considera-se que as vitaminas C e E, bem como o β-caroteno e o selênio, possuam efeitos anticarcinogênicos, devido às suas propriedades antioxidantes. No entanto, até o momento, não há evidências convincentes de que esses antioxidantes atuem como agentes quimiopreventivos. Como já mencionado, o ácido retinoico promove a diferenciação epitelial e acredita-se que este possa reverter a metaplasia escamosa.

Assim, apesar de muitas tendências tentadoras e das proclamações dos "gurus da dieta", até o momento, não há prova definitiva de que a dieta, de modo geral, seja capaz de causar ou proteger contra o desenvolvimento do câncer. Não obstante, persiste a preocupação de que substâncias carcinogênicas se escondem em alimentos tão palatáveis quanto um bife suculento e um saboroso sorvete.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Bellinger DC. Lead. *Pediatrics*. 2004;113:1016. [Uma excelente visão geral do assunto.]

Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol*. 2009;9:667. [Uma revisão sobre os riscos de câncer associados ao tabaco sem fumaça em todo o mundo.]

Casals-Casas C, Desvergne B. Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Phys*. 2011;73:135. [Uma atualização que discute o alcance e as possíveis consequências da exposição humana a esta classe de substâncias químicas.]

Global Burden of Disease Study 2010 Lancet, epublished December 13, 2012.[Uma edição inteira desta revista dedicada a um resumo detalhado dos últimos dados de doenças globais do projeto GBD.]

Graham C, Mullen A, Whelan K. Obesity and gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms. *Nutr Rev*. 2016;73:376. [Uma revisão dos dados emergentes sobre o papel do microbioma na obesidade.]

Gregor MF, Hotamisligil GS. Infl ammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:445. [Uma discussão concisa sobre os pontos de vista atuais sobre o estado pró-inflamatório associado à obesidade.]

Hanna-Attisha M, LaChance J, Sadler RC, et al. Elevated blood lead levels in children associated with the Flint drinking water crisis: a spatial analysis of risk and public health response. *Am J Public Health*. 2016;106:283. [Um artigo que discute os problemas de saúde pública resultantes da contaminação da água com chumbo em Flint, Michigan.]

Hollick MF. Vitamin D defi ciency. *N Engl J Med*. 2007;357:266. [Uma revisão abrangente da deficiência de vitamina D.]

McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med*. 2007;357:2348. [Um artigo que discute o perigo das partículas presentes no escape de veículos a diesel para pacientes com asma.]

Matthew JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*. 2013;346:f2360. [Um artigo que mostra que as crianças submetidas a exames de tomografia computadorizada possuem um risco aumentado de câncer de 24% reforçando as evidências crescentes de que as tomografias computadorizadas aumentam o risco de câncer secundário em crianças e adolescentes.]

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523. [Um estudo histórico da Inicativa da Saúde da Mulher.]

Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al. New insights into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:658913. doi: 10.1155/2014/658913.Epub. [Papel da adiponectina na utilização de gordura e outros efeitos sistêmicos.]

Pope CA, Ezzati M, Dockery DW. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med*. 2009;360:376. [Um artigo correlacionando o aumento da expectativa de vida nas principais cidades americanas com a diminuição da poluição

******ebook converter DEMO Watermarks*******

atmosférica por partículas finas.]

Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007;356:1670. [Um artigo que documenta a redução do câncer de mama seguida do uso da terapia hormonal da menopausa.]

Rice KM, Walker Jr EM, Wu M, et al. Environmental mercury and its toxic effects. *J Prev Med Public Health*. 2014;47:74. [Revisão da toxicidade do mercúrio.]

Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med*. 2010;61:301. [Uma discussão das possíveis interações entre obesidade e câncer.]

Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:599. [Uma revisão dos efeitos multifatoriais do álcool que podem contribuir para o desenvolvimento do câncer.]

Tang X-H, Gudas LJ. Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:345. [Uma revisão do papel dos retinóides no câncer, com foco nos tumores sólidos.]

Van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell*. 2015;161:119. [Uma revisão sucinta das vias aferentes da obesidade.]

Wilson J, Enriori PJ. A talk between fat tissue, gut, pancreas, and brain to control body weight. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;418:108. [Excelente discussão sobre as várias vias aferentes da obesidade.]

---

* *Nota da Revisão Científica*: Tradução do inglês *smog* ou *fog*, poluição do ar que se assemelha à mistura de fumaça e neblina, causada por gases liberados após a queima dos combustíveis pelos veículos automotores e pela indústria.

* *Nota da Revisão Científica*: Compreende um tipo de acne ocupacional de gravidade importante que advém da exposição aos defensivos agrícola à base de hidrocarbonetos clorados, resultando na obstrução de folículos pilosos associadas à infecção secundária.

* *Nota da Revisão Científica*: A função da adiponectina no câncer tem sido exaustivamente avaliada, gerando, assim, atualizações e controvérsias. Como demonstrado em artigo referenciado: “em experimento *in vitro* de câncer de mama, a adiponectina resultou em uma expressão aumentada de p53 e Bax, enquanto os valores de c-myc e ciclina D apresentaram redução, conduzindo a célula à interrupção do ciclo celular e apoptose”. (*Arnav Katira, Peng H. Tan., Evolving role of adiponectin in cancer-controversies and update. Cancer Biol Med 2016.)*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 9

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Patologia Geral das Doenças Infecciosas

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os seres humanos são vítimas de milhares de agentes infecciosos que variam desde vírus submicroscópicos até vermes com vários metros de comprimento. Este capítulo revisa os princípios gerais da patogenia das doenças infecciosas e descreve as alterações histopatológicas características causadas por diferentes tipos de microrganismos. As infecções que envolvem órgãos específicos são discutidas em outros capítulos deste livro.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Princípios gerais da patogenia microbiana

As doenças infecciosas permanecem como um importante problema de saúde nos Estados Unidos e ao redor do mundo, apesar da disponibilidade de vacinas e antibióticos eficazes para muitos tipos de infecções. A gripe (Influenza) e a pneumonia combinadas constituem a oitava principal causa de morte nos Estados Unidos. Nos países em desenvolvimento, o acesso limitado aos serviços de saúde, as condições de vida insalubres e a desnutrição contribuem para uma carga maciça de doenças infecciosas. Infecções das vias respiratórias inferiores, HIV/AIDS e doenças diarreicas são as três principais causas de morte nos países em desenvolvimento, e malária e tuberculose estão entre as dez. As doenças infecciosas são causas de morte particularmente importantes entre crianças, idosos, indivíduos com doenças debilitantes crônicas e distúrbios de imunodeficiência herdadas ou adquiridas (p. ex., AIDS) e em pessoas que fazem uso de fármacos imunossupressores.

Categorias de Agentes Infecciosos

Os agentes infecciosos pertencem a um grande espectro de classes e variam grandemente em tamanho, desde agregados da proteína priônica com menos de 20 nm até tênias de 10 m de comprimento (Tabela 9.1).

Tabela 9.1

Classes de Patógenos Humanos

Categoria Taxonômica	Tamanho	Sítio(s) de Propagação	Exemplo(s)	Doença(s)
Príons	<20 nm	Intracelular	Proteína priônica	Doença de Creutzfeldt-Jacob
Vírus	20-400 nm	Intracelular obrigatório	Poliovírus	Poliomielite
Bactérias	0,2-15 μm	Intracelular obrigatório	*Chlamydia trachomatis*	Tracoma, uretrite

******ebook converter DEMO Watermarks*******

		Extracelular	*Streptococcus pneumoniae*	Pneumonia
		Intracelular facultativo	*Mycobacterium tuberculosis*	Tuberculose
Fungos	2-200 µm	Extracelular	*Candida albicans*	Candidíase oral (sapinho)
		Intracelular facultativo	*Histoplasma capsulatum*	Histoplasmose
Protozoários	1-50 µm	Extracelular	*Trypanosoma brucei*	Doença do sono
		Intracelular facultativo	*Trypanosoma cruzi*	Doença de Chagas
		Intracelular obrigatório	*Leishmania donovani*	Calazar
Helmintos	3 mm-10 m	Extracelular	*Wuchereria bancrofti*	Filaríase linfática
		Intracelular	*Trichinella spiralis*	Triquinose

Príons

Os príons são compostos por formas anormais de uma proteína hospedeira denominada *proteína priônica* (*PrP*). Estes agentes causam encefalopatias espongiformes transmissíveis, incluindo o *kuru* (associado ao canibalismo humano), a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) hereditária ou esporádica, a encefalopatia espongiforme bovina (BSE – *bovine spongiform encephalopathy*, mais conhecida como *doença da vaca louca*) e a variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ) (provavelmente transmitida aos seres humanos por meio do consumo de carne de bovinos infectados com BSE). A PrP é encontrada normalmente nos neurônios. As doenças ocorrem quando a PrP sofre alteração conformacional que confere resistência às proteases. A PrP resistente à protease promove a conversão da PrPP sensível à protease normal para a forma anormal, explicando a natureza transmissível destas doenças. A DCJ pode ser transmitida entre pessoas iatrogenicamente, por cirurgia, transplante de órgãos ou transfusão de sangue. Essas doenças são discutidas em detalhes no Capítulo 23.

Vírus

Os vírus são parasitos intracelulares obrigatórios que dependem da maquinaria metabólica da célula hospedeira para sua replicação. Eles são compostos por um genoma de ácido nucleico circundado por um envoltório proteico (denominado *capsídeo*), que algumas vezes está envolvido por uma membrana lipídica. Os vírus são classificados de acordo com o ácido nucleico que compõe seu genoma (DNA ou RNA,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mas nunca ambos), o formato do capsídeo (icosaédrico ou helicoidal), a presença ou a ausência de envelope lipídico, sua forma de replicação, seu tipo celular preferencial para replicação (denominado *tropismo*) ou o tipo de doença que causam. Alguns componentes e partículas virais se agregam no interior das células infectadas e formam os *corpúsculos de inclusão* característicos, que podem ser visualizados à microscopia óptica e são úteis para o diagnóstico (Fig. 9.1). Por exemplo, as células infectadas pelo citomegalovírus (CMV) se tornam maiores e apresentam inclusão nuclear eosinofílica grande e inclusões citoplasmáticas basofílicas menores; os herpes-vírus formam uma grande inclusão nuclear circundada por um halo claro; e tanto o vírus da varíola quanto o da raiva formam inclusões citoplasmáticas características. No entanto, muitos vírus (p. ex., poliovírus) não produzem inclusões.

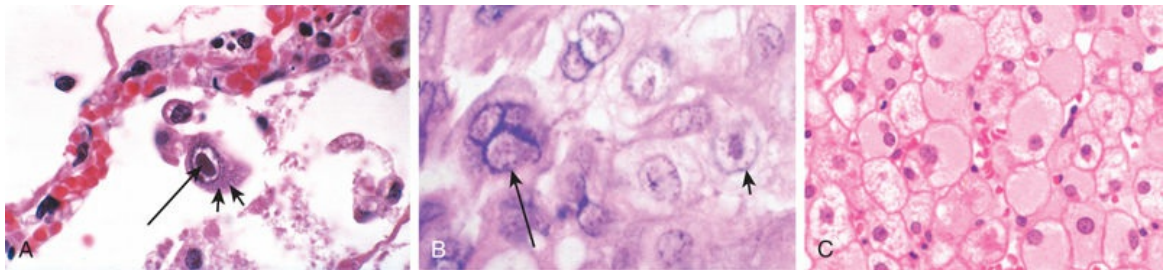



FIGURA 9.1 Exemplos de inclusões virais. (A) Infecção pulmonar por citomegalovírus. As células infectadas apresentam inclusões nucleares distintas (*seta longa*) e inclusões citoplasmáticas mal definidas (*setas curtas*). (B) Infecção cutânea pelo vírus varicela-zóster. Tanto o herpes-vírus simples como o vírus varicela-zóster causam alterações citopatológicas características, incluindo fusão das células epiteliais, que gera células multinucleadas com agrupamento dos núcleos (*seta longa*) e inclusões nucleares com halo eosinofílico (*seta curta*). (C) Infecção hepática pelo vírus da hepatite B. Nas infecções crônicas, os hepatócitos infectados exibem um citoplasma granular difuso ("em vidro fosco"), refletindo o acúmulo de antígenos de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg).

Responsáveis por uma grande parcela das infecções humanas, os vírus podem causar doenças de várias formas (Tabela 9.2). Muitos causam doenças transitórias (p. ex., resfriados, gripe). Outros vírus não são eliminados do organismo e persistem nas células do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hospedeiro durante anos, continuando a replicar (p. ex., infecção crônica pelo vírus da hepatite B [HBV]) ou sobrevivem sob uma forma latente não replicativa, com potencial para ser reativado posteriormente. Por exemplo, o vírus varicela-zóster, a causa da catapora (varicela), pode penetrar nos gânglios da raiz dorsal e estabelecer latência no local, com reativação periódica posterior e causar herpes-zóster, uma lesão cutânea dolorosa. Alguns vírus estão envolvidos na transformação da célula hospedeira em um tumor benigno ou maligno (p. ex., verrugas benignas e carcinoma do colo do útero induzidos pelo papilomavírus humano [HPV]). Diferentes espécies de vírus podem desencadear o mesmo quadro clínico (p. ex., adenovírus e rinovírus causam infecção das vias respiratórias superiores); ao contrário, um único vírus pode causar manifestações clínicas diferentes dependendo da idade ou da resposta imune do hospedeiro (p. ex., CMV causando lesões neurológicas congênitas ou gastroenterite em pessoas imunocomprometidas).

Tabela 9.2

Doenças Virais Humanas Selecionadas e seus Patógenos

Sistema Orgânico	Patógeno	Doença(s)
Respiratório	Adenovírus	Infecções do trato respiratório superior e inferior, conjuntivite
	Rinovírus	Infecção do trato respiratório superior
	Vírus influenza A, B	Gripe (influenza)
	Vírus sincicial respiratório	Bronquiolite, pneumonia
Digestório	Vírus da caxumba	Caxumba, pancreatite, orquite
	Rotavírus	Gastroenterite infantil
	Norovírus	Gastroenterite
	Vírus da hepatite A	Hepatite viral aguda
	Vírus da hepatite B	Hepatite aguda ou crônica
	Vírus da hepatite D	*Com infecção pelo vírus da hepatite B*: hepatite aguda ou crônica
	Vírus da hepatite C	Hepatite aguda ou crônica
	Vírus da hepatite E	Hepatite viral aguda
Sistêmico		
Com erupções cutâneas	Vírus do sarampo	Sarampo
	Vírus da rubéola	Rubéola (sarampo alemão)
	Vírus varicela-zóster	Catapora, herpes-zóster
	Vírus do herpes	Herpes oral ("herpes labial")

******ebook converter DEMO Watermarks*******

	simples tipo 1	
	Vírus do herpes simples tipo 2	Herpes genital
Com alterações hematopoéticas	Citomegalovírus	Doença da inclusão citomegálica no recém-nascido; gastroenterite em paciente transplantados
	Vírus Epstein-Barr	Mononucleose infecciosa
	HIV-1 e HIV-2	AIDS
Verrugas cutâneas/genitais	Papilomavírus	Condiloma; carcinoma do colo do útero
Sistema nervoso central	Poliovírus	Poliomielite
	Vírus JC	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (oportunista)
	Vírus Zika	Microcefalia congênita

AIDS, síndrome da imunodeficiência adquirida; *HIV*, vírus da imunodeficiência humana.

Bactérias

As bactérias são seres *procariotas*, o que significa que apresentam uma membrana celular, mas não possuem membrana nuclear ou outras organelas envolvidas por membrana. A maioria das bactérias está delimitada por uma parede celular constituída por peptidoglicano, um polímero de cadeias longas de açúcar ligadas por pontes peptídicas que circundam a membrana celular. Existem duas formas comuns de estrutura da parede celular: uma parede espessa que retém a coloração por cristal violeta (bactérias Gram-positivas) e uma parede celular delgada circundada por uma membrana externa (bactérias Gram-negativas) (Fig. 9.2). As bactérias são classificadas de acordo com a coloração de Gram (positiva ou negativa), a sua forma (esférica, denominada *cocos*, ou de bastão, denominada *bacilos*) (Fig. 9.3) e a sua exigência de oxigênio (aeróbias ou anaeróbias). As bactérias móveis apresentam flagelos, filamentos helicoidais longos que se estendem da superfície celular que giram e movem as bactérias. Algumas bactérias possuem *pili* (fímbrias), outro tipo de projeção de superfície que permite que as bactérias se fixem às células hospedeiras ou à matriz extracelular. As bactérias sintetizam seu próprio DNA, RNA e proteínas, mas dependem do hospedeiro para condições de crescimento favoráveis. Muitas bactérias permanecem extracelulares quando se desenvolvem no hospedeiro, enquanto outras podem sobreviver e replicar dentro e fora das células hospedeiras (bactérias *intracelulares facultativas*, como as micobactérias), e algumas se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desenvolvem somente dentro das células hospedeiras (bactérias intracelulares obrigatórias, como a rickéttsia).

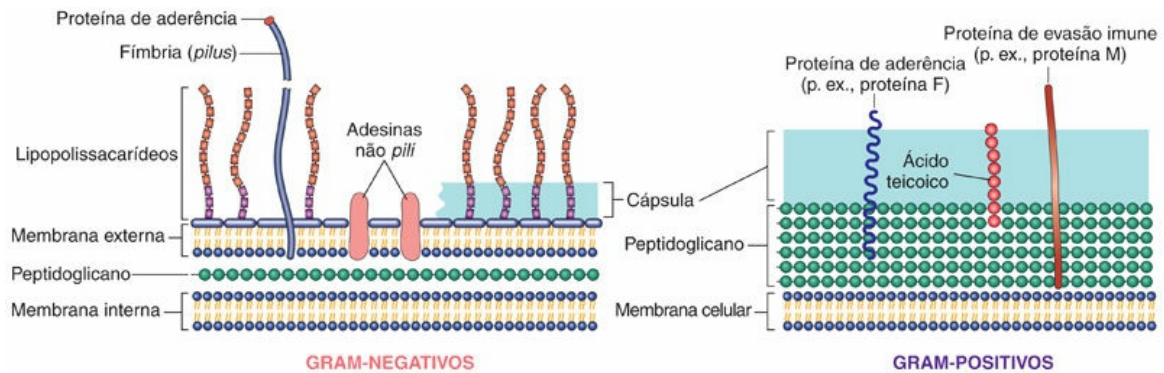



FIGURA 9.2 Moléculas na superfície de bactérias gram-negativas e gram-positivas envolvidas na patogenia da infecção.

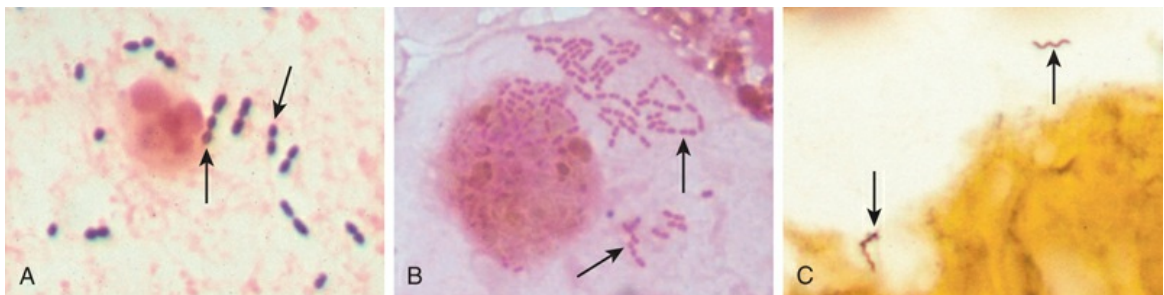



FIGURA 9.3 Morfologias bacterianas. As bactérias estão indicadas por setas. (A) Coloração de Gram de escarro de um paciente com pneumonia. São observados cocos alongados Gram-positivos em pares e cadeias curtas (*Streptococcus pneumoniae*) e um neutrófilo. (B) Coloração de Gram de uma amostra proveniente de lavagem broncoalveolar, mostrando bastonetes intracelulares gram-negativos típicos de membros da família Enterobacteriaceae, como *Klebsiella pneumoniae* ou *Escherichia coli*. (C) Impregnação pela prata em tecido cerebral de um paciente com meningoencefalite por doença de Lyme. Duas espiroquetas helicoidais (*Borrelia burgdorferi*) estão evidenciadas (setas). (A), (B) e (C) estão em aumentos diferentes. (*A* e *C*. Cortesia do Dr. Kenneth Van Horn, Focus Diagnostics, Cypress, California. *B*. Cortesia da Dra. Karen Krisher, Clinical Microbiology Institute, Wilsonville, Oregon.)

As bactérias causam uma diversidade de infecções, variando de faringite e infecções do trato urinário comuns até mesmo doenças

******ebook converter DEMO Watermarks*******

raras, como a hanseníase (Tabela 9.3). *Chlamydia* e *Rickettsia* são bactérias intracelulares obrigatórias que se replicam no interior de vacúolos delimitados por uma membrana nas células epiteliais e endoteliais, respectivamente. Essas bactérias obtêm a maior parte ou toda a sua fonte de energia, o ATP, da célula hospedeira. *Chlamydia trachomatis* é uma causa infecciosa frequente de esterilidade feminina (por cicatrização e estreitamento das tubas uterinas [ou trompas de Falópio]) e cegueira (por inflamação crônica da conjuntiva que eventualmente causa cicatrização e opacificação da córnea). As riquétsias causam lesões nas células endoteliais nas quais se desenvolvem, causando vasculite hemorrágica, muitas vezes visível como uma erupção cutânea, mas também podem lesar o sistema nervoso central (SNC), com resultados potencialmente fatais, como na febre maculosa das Montanhas Rochosas e no tifo epidêmico. As riquétsias são transmitidas por vetores artrópodes, incluindo piolhos (no tifo epidêmico), carrapatos (na febre maculosa das Montanhas Rochosas e na erliquiose) e ácaros (no tifo rural).

Tabela 9.3

Doenças Bacterianas Humanas Selecionadas e seus Patógenos

Categoria Clínica/Microbiológica	Espécies	Apresentação(ões) Frequente(s) da Doença
Infecções por cocos piogênicos	*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*	Abscesso, celulite infecciosa, pneumonia, sepse
	Streptococcus pyogenes	Faringite, erisipelas, febre escarlate (escarlatina)
	Streptococcus pneumoniae	Pneumonia lobar, meningite
	Neisseria meningitidis	Meningite
	Neisseria gonorrhoeae	Gonorreia
Infecções por Gram-negativos	*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*	Infecção do trato urinário, infecção de ferida, abscesso, pneumonia, sepse, choque, endocardite
	Legionella pneumophila	Legionelose (doença dos legionários)
Infecções clostridiais	*Clostridium tetani*	Tétano
	Clostridium botulinum	Botulismo
	Clostridium perfringens, *Clostridium septicum*	Gangrena gasosa, celulite necrosante
	Clostridium difficile	Colite pseudomembranosa
Infecções bacterianas	*Bacillus anthracis*	Antraz

******ebook converter DEMO Watermarks*******

zoonóticas	*Yersinia pestis*	Peste bubônica
	Francisella tularensis	Tularemia
	Brucella melitensis, Brucella suis, Brucella abortus	Brucelose (febre ondulante)
	Borrelia recurrentis	Febre recorrente
	Borrelia burgdorferi	Doença de Lyme
Infecções por treponemas	*Treponema pallidum*	Sífilis
Infecções por micobactérias	*Mycobacterium tuberculosis, M. bovis*	Tuberculose
	Mycobacterium leprae	Hanseníase
	Mycobacterium kansasii, complexo *Mycobacterium avium*	Doença pulmonar, linfadenite, doença disseminada
Infecções por actinomicetos	Complexo *Nocardia asteroides*	Nocardiose
	Actinomyces israelii	Actinomicose
Doenças bacterianas contagiosas da infância	*Haemophilus influenzae*	Meningite, infecções do trato respiratório superior e inferior
	Bordetella pertussis	Coqueluche (pertussis)
	Corynebacterium diphtheriae	Difteria
Infecções entéricas	*E. coli* enteropatogênica, *Shigella* spp., *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Yersinia enterocolitica*, *Salmonella* spp.	Gastroenterocolite invasiva ou não invasiva
	Salmonella enterica sorotipo Typhi	Febre tifoide

Mycoplasma e o gênero correlato *Ureaplasma* são os únicos entre os patógenos bacterianos extracelulares que não possuem parede celular. Estes são os menores organismos de vida livre conhecidos (125 a 300 nm).

Fungos

Fungos são organismos eucariotas que possuem paredes celulares espessas, compostas por carboidratos complexos como betaglucanas, quitina e glicoproteínas glicosiladas. O calcoflúor branco, um composto fluorescente que liga à quitina, proporciona uma maneira útil para identificar fungos em amostras dos pacientes. Os ensaios para detecção de betaglucanas no sangue são utilizados para diagnosticar infecções fúngicas disseminadas. Os fungos podem crescer tanto na forma de células leveduriformes arredondadas quanto na forma de hifas delgadas filamentosas. Uma importante característica diferencial é que as hifas podem ser septadas (com paredes celulares separando as células individuais) ou asseptadas. Alguns dos fungos patogênicos mais importantes exibem dimorfismo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

térmico, ou seja, crescem na forma de hifa à temperatura ambiente, mas na forma de levedura à temperatura corpórea. Os fungos podem produzir esporos sexuais ou, mais comumente, esporos assexuais denominados *conídios*. Os últimos são produzidos em estruturas especializadas ou corpos de frutificação que surgem ao longo do filamento da hifa.

Os fungos podem causar infecções superficiais ou profundas.

- *Infecções superficiais* envolvem pele, cabelo e unhas. As espécies fúngicas que causam infecções superficiais são denominadas *dermatófitas*. A infecção cutânea é denominada *tinea*; assim, a *tinea pedis* é o "pé de atleta" e a *tinea capitis* é a "tinha do couro cabeludo". Certos fungos invadem o tecido subcutâneo, causando abscessos ou granulomas. As infecções crônicas, frequentemente no pé, são denominados *micetomas*.
- *Infecções fúngicas profundas* podem se disseminar sistemicamente e invadir os tecidos, destruindo órgãos vitais nos hospedeiros imunocomprometidos, mas geralmente há cura espontânea ou permanecem latentes em hospedeiros normais.

Os fungos são divididos em espécies endêmicas e oportunistas.

- *Fungos endêmicos* são espécies invasivas geralmente limitadas a determinadas regiões geográficas (p. ex., *Coccidioides* no sudoeste dos Estados Unidos, *Histoplasma* no Vale do Rio Ohio, também nos Estados Unidos).
- *Fungos oportunistas* (p. ex., *Candida, Aspergillus, Mucor, Cryptococcus*), por outro lado, são organismos ubíquos que colonizam indivíduos e também são encontrados em fontes ambientais, mas não causam doença grave em pessoas saudáveis. Em indivíduos imunodeficientes, os fungos oportunistas podem promover infecções invasivas potencialmente fatais, caracterizadas por oclusão vascular, hemorragia e necrose tecidual, com pouca ou nenhuma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

resposta inflamatória (Fig. 9.4). Os pacientes com AIDS são muito suscetíveis à infecção pelo fungo oportunista *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii*).

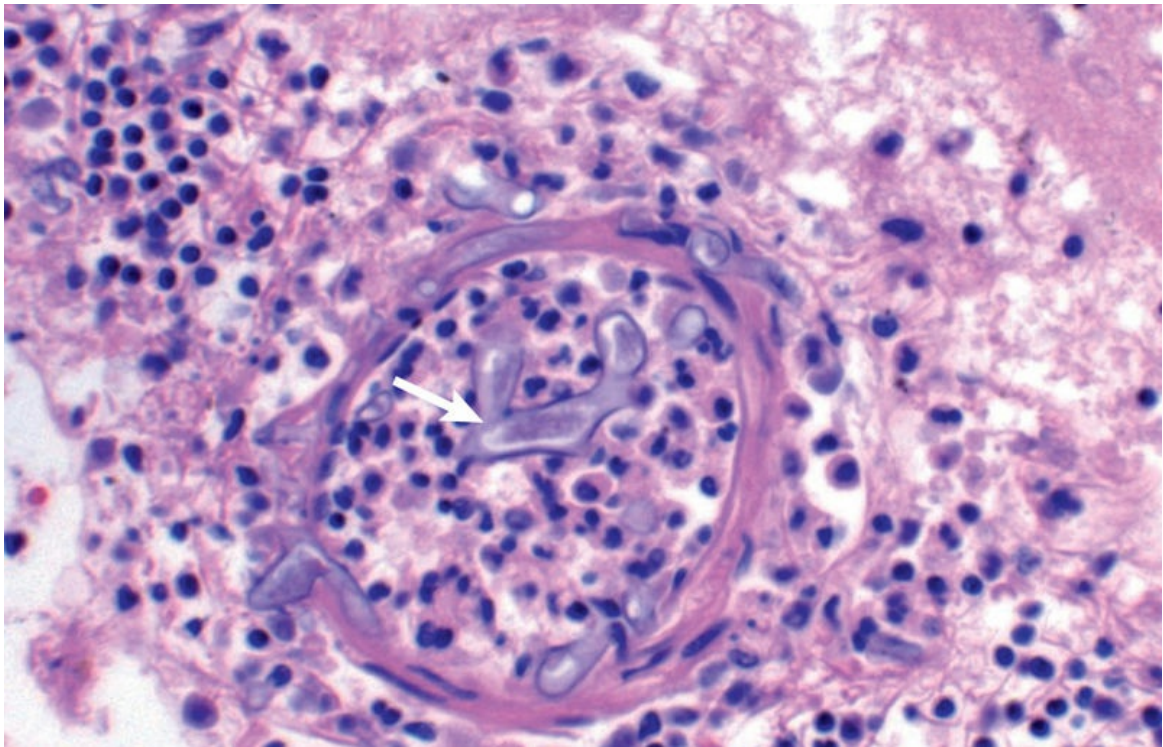



FIGURA 9.4 Vasos sanguíneos meníngeos com espécies angioinvasivas de *Mucor*. Observe a espessura irregular e as ramificações em ângulo quase reto das hifas (*seta*). (Cortesia do Dr. Dan Milner, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Protozoários

Protozoários são organismos eucariotas unicelulares causadores de muitas doenças e morte em países em desenvolvimento. Os protozoários podem se reproduzir intracelularmente em vários tipos de células (p. ex., *Plasmodium* em eritrócitos, *Leishmania* em macrófagos) ou extracelularmente no sistema urogenital, intestino ou sangue. Os organismos da espécie *Trichomonas vaginalis* são parasitos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

protozoários flagelados transmitidos sexualmente que frequentemente colonizam a vagina e a uretra masculina. Os protozoários intestinais patogênicos mais prevalentes, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*, são ingeridos na forma de *cistos* imóveis presentes na água e alimentos contaminados, e se transformam em *trofozoítos* móveis que se aderem às células epiteliais intestinais. Os protozoários transmitidos pelo sangue (p. ex., *Plasmodium, Trypanosoma, Leishmania*) são veiculados por insetos vetores, no interior dos quais se reproduzem antes de ser transmitidos para novos hospedeiros humanos. O *Toxoplasma gondii* é adquirido tanto por meio do contato com oocistos eliminados por gatos quanto pela ingestão de carne mal cozida contendo cistos.

Helmintos

Os vermes parasitos são organismos multicelulares altamente diferenciados. O seu ciclo de vida é complexo; grande parte alterna entre reprodução sexuada no hospedeiro definitivo e multiplicação assexuada no hospedeiro intermediário ou vetor. Dessa forma, dependendo da espécie, os seres humanos podem abrigar vermes adultos (p. ex., *Ascaris lumbricoides*), estágios imaturos (p. ex., *Toxocara canis*) ou formas larvais assexuadas (p. ex. *Echinococcus* spp.). Uma vez instalados nos humanos, os vermes adultos normalmente não se multiplicam, mas produzem ovos ou larvas que geralmente são eliminados nas fezes. Frequentemente, a gravidade da doença é proporcional ao número de organismos infectantes. Por exemplo, uma carga de 10 ancilostomídeos está associada a doença clínica leve ou inexistente, enquanto 1.000 ancilostomídeos consomem quantidade de sangue suficiente para causar anemia grave. Em algumas infecções helmínticas, como na esquistossomíase, a doença é causada por respostas inflamatórias direcionadas aos ovos ou larvas, em vez de direcionada aos vermes adultos.

Os helmintos são divididos em três grupos:

- *Nematelmintos (nematódeos)* são circulares em cortes transversais e não segmentados. Os nematódeos intestinais incluem *A. lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ancilostomídeos. Os nematódeos que invadem os tecidos incluem as filárias, como *Wuchereria bancrofti* e *Trichinella spiralis* (Fig. 9.5).

- *Tênias (cestódeos)* possuem cabeça (escólex) e uma fita de múltiplos segmentos achatados (proglótides). Esses parasitos adsorvem nutrientes através de seu tegumento e não possuem trato digestivo. Incluem as tênias do peixe, do boi e porco, que se alojam no intestino humano. As larvas que se desenvolvem após a ingestão dos ovos de certos cestódeos podem causar doença cística no interior de tecidos (as larvas de *Echinococcus granulosus* formam *cistos hidátidos*; as larvas da tênia do porco produzem cistos denominados *cisticercos* em diversos órgãos).
- *Digeneicos (trematódeos)* são vermes achatados em forma de folha com ventosas proeminentes, as quais são utilizadas para fixação no hospedeiro. Incluem os digeneicos hepáticos e pulmonares e os esquistossomas.

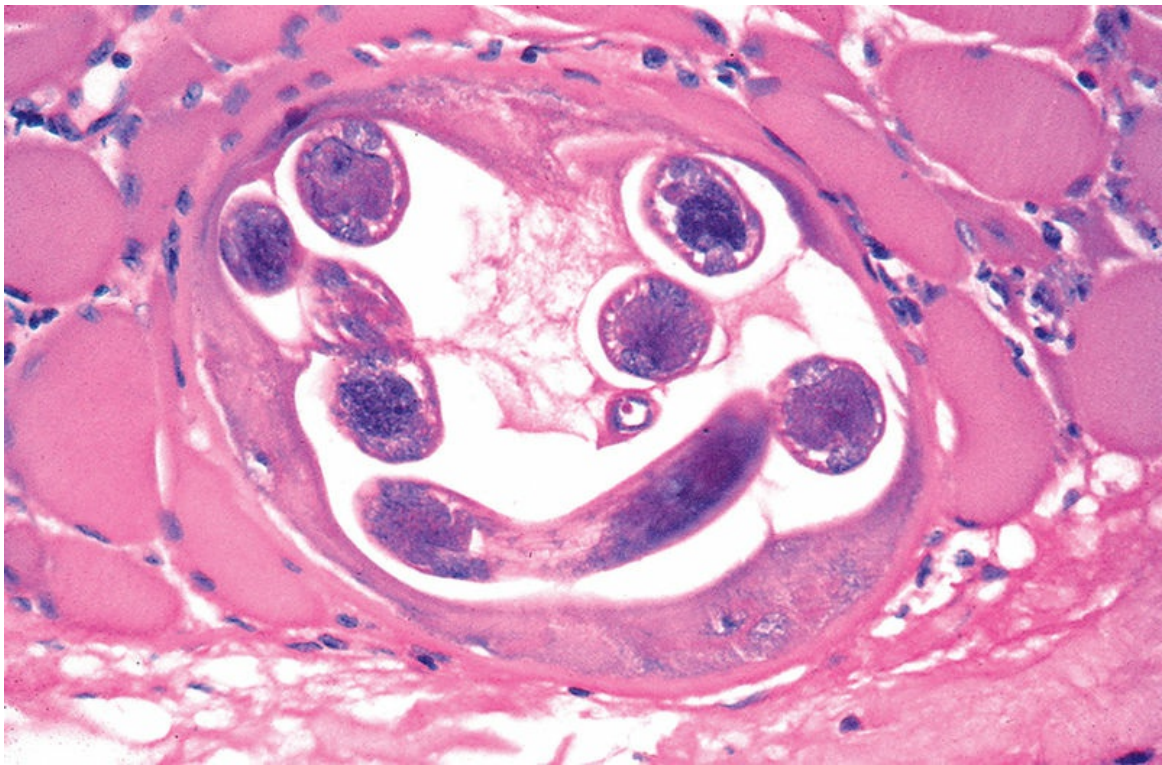



FIGURA 9.5 Larva enrolada de *Trichinella spiralis* no interior de uma fibra muscular esquelética.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Ectoparasitos

Ectoparasitos são insetos (p. ex., piolhos, percevejos, pulgas) ou aracnídeos (p. ex., ácaros, carrapatos, aranhas) que causam doença por meio de picadas ou por fixação para viver junto ou no interior da pele. A infestação cutânea por artrópodes é caracterizada por prurido e escoriações, como a pediculose causada por piolhos fixados ao cabelo, ou a sarna causada por ácaros escavadores no interior do estrato córneo. No local da picada, partes do aparelho bucal podem ser encontradas associadas a um infiltrado misto de linfócitos, macrófagos e eosinófilos. Os artrópodes também podem servir como vetores para outros patógenos, como *Borrelia burgdorferi*, o agente causador da doença de Lyme, que é transmitido por carrapatos dos cervos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O microbioma

O microbioma é a diversa população microbiana de bactérias, fungos e vírus encontrados no interior ou na superfície do organismo humano (p. ex., no trato intestinal, pele, via aérea superior e vagina). Embora a maioria desses organismos não prejudique o hospedeiro saudável, alguns causam doenças como infecções da pele e do tecido mole (*Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*), acne (*Propionibacterium acnes*) e cárie dentária (*Streptococcus mitus*). O microbioma tem funções importantes na saúde e no desenvolvimento normal. No trato intestinal, a flora normal é responsável pela absorção de alimentos digeridos, pela manutenção da integridade do epitélio e pelo funcionamento normal do sistema imune intestinal e pela inibição competitiva da invasão e colonização por microrganismo potencialmente patogênicos. O microbioma do intestino também está emergindo como um regulador do estado nutricional.

Novas técnicas de identificação bacteriana baseadas no sequenciamento de RNA ribossômico melhoraram drasticamente a nossa compreensão sobre o microbioma:

- Em indivíduos saudáveis, o microbioma é muito diverso. Por exemplo, estima-se que haja mais de 1.000 espécies de bactérias na flora intestinal normal de um indivíduo. Em uma pessoa saudável, uma parte da população bacteriana de vários locais do organismo é relativamente estável ao longo do tempo, mas pode ser alterada pela dieta e pelo ambiente.
- A diversidade de bactérias é maior na cavidade bucal e nas fezes, intermediária na pele, e menor na vagina.
- Os microbiomas bacterianos em vários locais do organismo são parcialmente semelhantes em indivíduos diferentes.

Disbiose refere-se a alterações na composição do microbioma que estão associadas à doença. Tais alterações podem resultar de terapias

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ou de várias condições fisiopatológicas, incluindo as seguintes:

- O uso de alguns antibióticos é um importante fator de risco para infecções intestinais causadas por *Clostridium difficile*, produtor de toxinas. Estes antibióticos matam ou inibem as bactérias comensais normais, permitindo o crescimento descontrolado do *C. difficile*. A restauração do microbioma pela infusão duodenal de fezes contendo flora comensal de doadores saudáveis trata com sucesso a infecção por *C. difficile* em muitos indivíduos que apresentaram recidiva após a antibioticoterapia.
- O microbioma nas fezes de indivíduos obesos é menos diverso do que o dos indivíduos magros, e as proporções de filos bacterianos também diferem. As proporções desses filos em indivíduos obesos que alteram sua dieta e perdem peso modificam-se de modo a assemelhar-se com os de indivíduos magros. Os animais experimentais ganham mais peso quando colonizados com populações bacterianas associadas a uma dieta rica em gordura do que quando colonizados com populações bacterianas associadas a uma dieta normal.
- As populações bacterianas intestinais em indivíduos com doença inflamatória intestinal são alteradas, com diversidade reduzida e proporções bacterianas alteradas, quando comparadas às de indivíduos sem doença inflamatória intestinal. Curiosamente, a doença inflamatória intestinal também está associada a alterações nas populações virais nas fezes. As funções específicas de diferentes vírus e bactérias na disbiose gastrointestinal constituem uma área de investigação muito ativa.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Técnicas para identificação de agentes infecciosos

Existem vários métodos para a identificação de microrganismos nos tecidos e fluidos corporais:

- *Cultura*. As culturas bacterianas e fúngicas permanecem essenciais para o diagnóstico laboratorial, em conjunto com métodos adicionais, mas a cultura viral foi substituída em grande escala por métodos alternativos.
- *Histologia*. Alguns agentes infecciosos podem ser visualizados em cortes histológicos corados por hematoxilina e eosina (H&E) (p. ex., os corpúsculos de inclusão formados pelos vírus CMV e herpes simples [HSV]; agregados bacterianos, os quais normalmente se coram de azul; entre os fungos, *Candida* e *Mucor*; a maioria dos protozoários; todos os helmintos). Entretanto, muitos agentes infecciosos são melhor visualizados por colorações especiais que identificam organismos com base em características particulares de sua parede celular ou cápsula – colorações de Gram, Ziehl-Neelsen, prata, mucicarmim e Giemsa – ou após marcação com anticorpos específicos (Tabela 9.4). Os organismos geralmente são melhor visualizados na borda de uma lesão em vez de no seu centro, particularmente se houver necrose.
- *Sorologia*. As infecções agudas podem ser diagnosticadas sorologicamente por meio da detecção de anticorpos específicos contra o patógeno no soro. A presença de imunoglobulina M (IgM) específica logo após o início dos sintomas frequentemente é diagnóstica. Alternativamente, títulos de anticorpos específicos podem ser mensurados precocemente (“agudo”) e novamente em 4-6 semanas (“convalescente”) após a infecção; um aumento de quatro vezes no título normalmente é considerado diagnóstico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Ensaios para anticorpos séricos são bastante úteis para o diagnóstico de hepatites virais. Anticorpos que não são patógenos-específicos são produzidos por pacientes com sífilis ou mononucleose infecciosa, e os ensaios para esses anticorpos de reação cruzada são utilizados no diagnóstico.

- *Diagnóstico molecular*. As técnicas de amplificação de ácidos nucleicos, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a amplificação mediada por transcrição, são utilizadas para o diagnóstico da gonorreia, infecção por clamídia, tuberculose e encefalite herpética. Os ensaios moleculares são muito mais sensíveis do que os testes convencionais para alguns patógenos. O teste por PCR do líquido cerebrospinal (CSF) para encefalite por HSV apresenta sensibilidade de cerca de 80%, enquanto a cultura viral do CSF apresenta sensibilidade de menos de 10%. Da mesma forma, os testes de ácidos nucleicos para diagnosticar *Chlamydia* genital são capazes de detectar 10 a 30% mais casos do que a cultura convencional. Para outras infecções, como a gonorreia, a sensibilidade do teste molecular é semelhante à da cultura. O PCR quantitativo para vírus BK e vírus Epstein-Barr (EBV) é usado para a determinação das cargas virais em receptores de transplantes. Os painéis moleculares para detecção de 20 ou mais patógenos são usados atualmente para o diagnóstico de infecções respiratórias por bactérias ou vírus e para infecções gastrointestinais bacterianas, virais ou parasitárias. Os ensaios quantitativos para ácidos nucleicos virais são utilizados para orientar a conduta médica de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), HBV e vírus da hepatite C (HCV). O sequenciamento de próxima geração, com ou sem amplificação inicial por PCR, é usado para a detecção de patógenos novos ou raros e para investigações epidemiológicas.
- *Proteômica*. A espectrometria de massas pode ser utilizada para identificar microrganismos com base no conteúdo proteico e foi introduzida em laboratórios clínicos de rotina. Apresenta a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vantagem da identificação rápida das espécies bacterianas, mas não é útil para detectar a sensibilidade aos fármacos antimicrobianos. Para isso, a cultura ainda é necessária.

Tabela 9.4

Técnicas Especiais para Identificação de Agentes Infecciosos

Técnica	Agente(s) Infeccioso(s)
Coloração de Gram	Maioria das bactérias
Citologia à fresco/Calcoflúor branco	Fungos
Coloração de Ziehl-Neelsen	Micobactérias, nocardias (modificada)
Impregnação pela prata	Fungos, legionelas, *Pneumocystis*
Ácido periódico de Schiff	Fungos, amebas
Corante Mucicarmim	Criptococos
Corante Giemsa	*Leishmanias, Plasmodium*
Anticorpos	Todas as classes
Cultura	Todas as classes
Sondas de DNA e reação em cadeia a polimerase	Todas as classes
Métodos de proteômica/espectrometria de massas	Bactérias, micobactérias, fungos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Novas doenças infecciosas emergentes e reemergentes

Um número surpreendente de novos agentes infecciosos continua a ser descoberto, e há diversas razões para isso:

- Alguns patógenos foram descobertos devido ao aperfeiçoamento dos métodos de detecção, embora provavelmente estivessem presentes entre os seres humanos durante séculos. Por exemplo, *Helicobacter pylori*, que causa gastrite e úlcera péptica, só foi descoberto nos anos 1980. Mais recentemente, uma nova causa de hanseníase foi descoberta, *Mycobacterium lepromatosis*. Este agente, identificado pelo sequenciamento do DNA bacteriano de amostras de biópsia de pacientes que morreram de hanseníase, demonstra parentesco próximo ao anteriormente conhecido *Mycobacterium leprae*.
- Os animais constituem uma fonte de novos agentes patogênicos que infectam os seres humanos. Dois coronavírus que causam infecções respiratórias graves em seres humanos – o coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio (MERS CoV) e o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS) – provavelmente se difundiram para os seres humanos a partir de animais e foram detectados pela primeira vez em 2003 e 2012, respectivamente. Outros exemplos de agentes patogênicos que emergiram nos seres humanos após serem transmitidos a partir de animais incluem o HIV e a *B. burgdorferi*.
- Os microrganismos podem adquirir genes que aumentam a virulência ou evadem e superam as defesas do hospedeiro. Em 2011, quase 4.000 indivíduos na Alemanha foram infectados por uma nova cepa altamente virulenta de *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga que se espalhou em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sementes. A nova cepa se originou a partir de um tipo diferente de *E. coli* que adquiriu um gene para a toxina Shiga de um bacteriófago.

- Outros agentes patogênicos tornaram-se muito mais comuns devido à imunossupressão causada pela AIDS ou à terapia para prevenir a rejeição de transplantes ou tratar câncer (p. ex., herpes-vírus humano 8, complexo *Mycobacterium avium*, *P. jirovecii*).

Síndromes clínicas adicionais podem ser reconhecidas após o patógeno já ser conhecido há algum tempo, possivelmente devido a novos fatores contribuintes. Embora o vírus Zika tenha sido descoberto em 1947, em Uganda, pouquíssimos casos humanos foram relatados por muitos anos, até que o vírus se espalhou mais recentemente por outros países, ampliando o alcance da África, Ásia e Pacífico para as Américas, causando casos clínicos recém-reconhecidos. O vírus é contraído principalmente por meio de espécies do mosquito *Aedes*, mas também por transmissão sexual e, possivelmente, transfusão de sangue. Apesar de muitos indivíduos infectados não apresentarem sintomatologia ou manifestares sintomas inespecíficos brandos, a infecção pode estar associada à síndrome de Guillain-Barré, uma forma de fraqueza muscular de início súbito causada por danos no sistema nervoso. A infecção pelo vírus Zika durante a gravidez está associada a defeitos congênitos, incluindo a microcefalia. Muito mais casos congênitos foram diagnosticados no surto de 2015 iniciado no Brasil do que nos surtos anteriores, criando uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional. Estão em andamento investigações adicionais para determinar se outras variáveis podem contribuir para os efeitos no SNC, como genética, coinfecções, imunidade a partir de infecções anteriores ou até fatores ambientais ainda não definidos.

Diversos fatores contribuem para a emergência de doenças infecciosas:

- O comportamento humano afeta a dispersão e a demografia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

das infecções. A AIDS foi primeiramente reconhecida nos Estados Unidos como sendo uma doença predominantemente de homossexuais masculinos e de usuários de drogas, mas atualmente a transmissão heterossexual é mais comum. Na África Subsaariana, a região do mundo com o maior número de casos de AIDS, é predominantemente uma doença heterossexual. A epidemia do vírus Ebola de 2014 se espalhou para mais países do que os surtos anteriores devido, em parte, à movimentação frequente de pessoas pelas fronteiras na África Ocidental, bem como a práticas de enterro envolvendo contato com os corpos do falecido. A SARS, mencionada anteriormente, se espalhou rapidamente para 24 países em decorrência de viagens aéreas humanas antes de ser contida.

- As mudanças ambientais, ocasionalmente, aumentam as taxas de doenças infecciosas. O reflorestamento no leste dos Estados Unidos associado à redução da agricultura levou a um grande aumento de cervos e camundongos, que são portadores dos carrapatos que transmitem doença de Lyme, babesiose e erliquiose. O aquecimento global também teve impacto na dispersão das infecções. Por exemplo, os mosquitos que transmitem o vírus da dengue e da zika, que estavam confinados à fronteira Estados Unidos-México, atualmente são encontrados em mais da metade dos estados norte-americanos. O vírus da chikungunya transmitido por mosquitos, que causa febre e dores articulares que pode ser bastante grave para alguns pacientes, foi identificado pela primeira vez nas Américas em 2013, e a transmissão dos vírus da dengue e da zika recentemente foi descrita na Flórida.
- As doenças infecciosas que são comuns em uma área geográfica podem ser introduzidas em uma nova área devido ao aumento no fluxo de viagens ou movimentação de animais infectados, invertebrados ou aves. Por exemplo, o vírus do Nilo Ocidental tem sido comum na Europa, na Ásia e na África há anos, mas foi descrito pela primeira vez nos Estados Unidos em 1999, possivelmente transportado por um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mosquito ou pássaro infectado. O vírus influenza H5 altamente patogênico, que levou a óbito alguns pacientes na Ásia, se espalhou pelo mundo durante as últimas duas décadas pelas populações de aves, em decorrência de sua migração natural e do transporte de aves domésticas.

- Os patógenos se adaptam rapidamente às pressões seletivas exercidas pelo uso indiscriminado de antibióticos. A resistência aos antibióticos se desenvolveu e atualmente é comum em *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae, Klebsiella pneumoniae* e *S. aureus*. De forma semelhante, o desenvolvimento de parasitos resistentes a medicamentos aumentou drasticamente a morbidade e a mortalidade associada à infecção por *Plasmodium falciparum* na Ásia, África e América Latina.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Agentes de bioterrorismo

Infelizmente, os ataques utilizando antraz nos Estados Unidos em 2001 transformaram a ameaça teórica de bioterrorismo em realidade. Nos Estados Unidos, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) avaliam os microrganismos que representam risco de serem utilizados como armas biológicas, baseando-se na eficiência na transmissão da doença, na dificuldade de produção e na distribuição dos microrganismos, no que pode ser feito para se defender do agente e na capacidade de alarmar o público e produzir medo generalizado. Com base nesses critérios, **os CDC classificaram as armas biológicas em três categorias, denominadas A, B e C** (Tabela 9.5).

Tabela 9.5

Potenciais Agentes de Bioterrorismo

Doenças e Agentes da Categoria A
Antraz: *Bacillus anthracis*
Botulismo: toxina de *Clostridium botulinum*
Peste: *Yersinia pestis*
Varíola: vírus *Variola major*
Tularemia: *Francisella tularensis*
Febres hemorrágicas virais: Ebola, Marburg, Lassa, outros
Doenças e Agentes da Categoria B
Brucelose: *Brucella* spp.
Toxina épsilon de *Clostridium perfringens*
Ameaças à segurança alimentar: *Salmonella* spp., *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella*, outros
Mormo: *Burkholderia mallei*
Melioidose: *Burkholderia pseudomallei*
Psitacose: *Clamydia psittaci*
Febre Q: *Coxiella burnetii*
Toxina ricina da mamona (*Ricinus communis*)
Enterotoxina B estafilocócica
Febre tifoide: *rickéttsia prowazekii*
Vírus de encefalites transmitidos por mosquitos: encefalite equina venezuelana, encefalite equina ocidental, encefalite equina oriental, outros
Ameaça à segurança da água: *Vibrio cholerae, Cryptosporidium parvum*, outros
Doenças e Agentes da Categoria C
Ameaças de doenças infecciosas emergentes: vírus Nipah, hantavírus, outros

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention Information (http://emergency.cdc.gov).

Os agentes na categoria A, de maior risco, podem ser prontamente disseminados ou transmitidos de pessoa a pessoa, geralmente causando doenças com alta taxa de mortalidade e com potencial para grande impacto na saúde pública, podendo causar pandemias que levam ao pânico disseminado da população e desorganização social, e provavelmente necessitam de ação especial para o preparo da saúde pública. Por exemplo, o vírus da varíola é um agente da categoria A devido a sua alta transmissibilidade, às taxas de mortalidade de 30% ou superiores e à falta de tratamento eficaz. A varíola se dispersa facilmente de pessoa para pessoa, principalmente através das secreções respiratórias e por contato direto com o vírus nas lesões cutâneas. Desde a suspensão da vacinação de rotina para varíola nos Estados Unidos, em 1972, a imunidade se esvaiu, deixando a população altamente suscetível. A preocupação de que a varíola pudesse ser utilizada para bioterrorismo levou à reintrodução da vacinação para alguns grupos de médicos e militares.

Os agentes da categoria B são menos facilmente disseminados, causam doença associada à morbidade moderada, mas baixa mortalidade, e requerem diagnóstico específico e acompanhamento da doença. Muitos desses agentes podem ser disseminados pelos alimentos ou pela água. Os agentes da categoria C incluem patógenos emergentes, que podem ser modificados para disseminação em massa devido a sua fácil disponibilidade, produção e disseminação, ao potencial para alta morbidade e mortalidade e ao alto impacto na saúde.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Transmissão e disseminação de microrganismos

Os microrganismos podem penetrar no hospedeiro através de várias superfícies corporais e, uma vez no hospedeiro, podem se disseminar por diferentes vias.

Vias de Entrada dos Microrganismos

Os microrganismos podem penetrar no hospedeiro por meio de perda da solução de continuidade na pele, inalação, ingestão ou transmissão sexual. As primeiras defesas contra a infecção são as superfícies cutâneas e mucosas intactas, que proporcionam barreiras físicas e produzem substâncias antimicrobianas. De modo geral, as infecções do trato respiratório, gastrointestinal ou geniturinário que ocorrem de forma variada em pessoas saudáveis são causadas por microrganismos relativamente virulentos, que são capazes de lesar ou penetrar as barreiras epiteliais intactas. Ao contrário, a maioria das infecções cutâneas em pessoas saudáveis é causada por organismos menos virulentos, que penetram na pele através de locais danificados (Tabela 9.6).

Tabela 9.6

Vias de Infecção Microbiana

Local	Principais Defesas Locais	Base para Falha das Defesas Locais	Patógeno/Doença (exemplos)
Pele	Barreira epidérmica	Defeitos mecânicos (perfuração, queimaduras, úlceras)	*Staphylococcus aureus, Candida albicans, Pseudomonas aeruginosa*
		Perfuração por agulhas	HIV, vírus das hepatites
		Picadas de artrópodes e mordidas de animais	Febre amarela, peste, doença de Lyme, malária, raiva, vírus Zika
		Penetração direta	*Schistosoma*
Trato gastrointestinal	Barreira epitelial	Fixação e proliferação local de microrganismos	*Vibrio chloerae, Giardia*
		Fixação e invasão local dos microrganismos	*Shigella, Salmonella, Campylobacter*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

		Captação pelas células M	Poliovírus, certas bactérias patogênicas
	Secreções ácidas	Ovos e cistos acidorresistentes	Muitos protozoários e helmintos
	Bile e enzimas pancreáticas	Revestimento microbiano externo resistente	Hepatite A, Rotavírus, Norovírus
	Flora protetora normal	Uso de antibióticos de amplo espectro	*Clostridium difficile*
Trato respiratório	Eliminação mucociliar	Inserção e proliferação local de microrganismos	Vírus influenza
		Paralisia ciliar por toxinas	*Haemophilus influenzae, M. pneumoniae, Bordetella pertussis*
	Macrófagos alveolares residentes	Resistência à eliminação pelos fagócitos	*M. tuberculosis*
Trato urogenital	Micção	Obstrução, fixação microbiana e proliferação local	*E. coli*
	Flora vaginal normal	Uso de antibióticos	*Candida albicans*
	Barreira epidermal/epitelial intacta	Fixação microbiana e proliferação local	*Neisseria gonorrhoeae*
		Infecção direta/invasão local	Herpes-vírus, vírus Zika, *Treponema pallidum*
		Trauma local	Várias doenças sexualmente transmissíveis (p. ex., Papilomavírus humano)

Pele

A camada externa densa e ceratinizada da pele é uma barreira natural contra a infecção; além disso, o baixo pH da pele (>5,5) combinado com a presença de ácidos graxos inibe o crescimento de microrganismos que não fazem parte da flora bacteriana e fúngica normais. Nessa flora normal estão incluídos potenciais oportunistas, como *S. aureus* e *Candida albicans*.

As infecções cutâneas são adquiridas em sua maioria pela entrada de microrganismos através de soluções de continuidade da pele, incluindo feridas ou incisões cirúrgicas (estafilococos), queimaduras (*Pseudomonas aeruginosa*) e úlceras dos pés relacionadas com o diabetes ou por pressão (infecções multibacterianas). Os cateteres intravenosos em pacientes hospitalizados proporcionam portas de entrada para infecções locais ou sistêmicas. As perfurações por agulha podem expor o receptor ao sangue contaminado e transmitir HBV, HCV ou HIV. Alguns patógenos penetram na pele por meio de picada de inseto ou mordedura de animal. As picadas de pulgas, carrapatos, mosquitos, ácaros e piolhos quebram a barreira da pele e transmitem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

arbovírus (causadores de febre amarela e encefalites), bactérias (peste, doença de Lyme, febre maculosa das Montanhas Rochosas), protozoários (malária, leishmaniose) e helmintos (filarioses). As mordidas de animais podem levar a infecções por bactérias, como *Pasteurella*, ou certos vírus, como o da raiva. Apenas alguns poucos microrganismos são capazes de atravessar a pele diretamente. Por exemplo, as larvas de *Schistosoma* liberadas de caramujos de água doce penetram a pele de banhistas por meio da liberação de enzimas que dissolvem a matriz extracelular, atravessando as fendas na pele. Do mesmo modo, certos fungos (dermatófitos) podem infectar o estrato córneo intacto da pele, do cabelo e das unhas.

Trato Gastrointestinal

Os patógenos gastrointestinais são transmitidos por meio de alimentos e água contaminados por material fecal. Quando há falta de higiene, o que pode ocorrer em desastres naturais como enchentes e terremotos, as doenças diarreicas se tornam excessivas. Secreções gástricas ácidas são defesas importantes, sendo letais para muitos patógenos gastrointestinais. Voluntários saudáveis não se infectam por *Vibrio cholerae* a menos que ingiram uma quantidade de 10^{11} organismos, mas a neutralização do ácido gástrico reduz a dose infectante em 10 mil vezes. Por outro lado, alguns agentes ingeridos, como *Shigella* e cistos de *Giardia*, são relativamente resistentes ao ácido gástrico e, dessa forma, menos de 100 organismos podem causar doença.

Outras defesas normais do trato gastrointestinal incluem (1) a camada de muco viscoso que reveste o epitélio intestinal, (2) enzimas líticas pancreáticas e detergentes biliares, (3) peptídeos antimicrobianos de mucosa denominados defensinas, (4) flora normal e (5) anticorpos IgA secretados. Os anticorpos IgA são produzidos por plasmócitos localizados no tecido linfoide associado à mucosa (MALT). Esses agregados linfoides são recobertos por uma única camada de células epiteliais especializadas, denominadas *células M*, que são importantes para o transporte de antígenos para o MALT. Diversos patógenos intestinais utilizam as células M para penetrar no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hospedeiro a partir do lúmen intestinal, incluindo poliovírus, *E. coli* enteropática, *V. cholerae*, *Salmonella enterica* sorotipo Typhi e *Shigella flexneri*.

A infecção via trato gastrointestinal ocorre quando as defesas locais estão enfraquecidas ou os organismos desenvolvem estratégias para superar essas defesas. As defesas do hospedeiro são enfraquecidas por baixa acidez gástrica, antibióticos que alteram a flora bacteriana normal (p. ex., na colite pseudomembranosa por *C. difficile*) ou quando existe impedimento do peristaltismo ou obstrução mecânica. Os vírus que podem penetrar no organismo por meio do trato intestinal (p. ex., hepatite A, rotavírus) são aqueles que não possuem envelope, pois vírus envelopados são inativados pela bile e pelas enzimas digestivas.

Bactérias enteropatogênicas causam doença gastrointestinal de diversas maneiras:

- *Produção de toxinas em alimentos. S. aureus* e *Bacillus cereus* podem contaminar e crescer em alimentos, onde liberam enterotoxinas poderosas que, quando ingeridas, causam intoxicação alimentar sem qualquer multiplicação bacteriana no intestino.
- *Adesão, proliferação local e produção de toxinas no hospedeiro. V. cholerae* e *E. coli* enterotoxigênica se ligam ao epitélio intestinal e se multiplicam na camada mucosa sobrejacente, onde liberam exotoxinas que fazem com que as células epiteliais secretem grandes volumes de fluidos, resultando em diarreia aquosa.
- *Invasão. Shigella*, *Salmonella* e *Campylobacter* invadem localmente e danificam a mucosa intestinal e a lâmina própria, causando ulceração, inflamação e hemorragia — alterações que se manifestam clinicamente na forma de diarreia (disenteria). *S. enterica* sorotipo Typhi passa, a partir da mucosa danificada, pelas placas de Peyer e linfonodos mesentéricos, chegando à corrente sanguínea e resultando em infecção sistêmica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Infecções fúngicas do trato gastrointestinal ocorrem principalmente em pessoas imunocomprometidas. *Candida*, um componente da flora gastrointestinal normal, demonstra predileção pelo epitélio escamoso estratificado, causando candidíase bucal (sapinho) ou esofagite membranosa, mas também pode se disseminar para o estômago, trato gastrointestinal inferior e outros órgãos.

A maioria dos *parasitos intestinais* entra no organismo pela ingestão sob a forma de cistos, ovos ou larvas na carne, mas alguns penetram a pele e encontram seu trajeto para o intestino. Uma vez no intestino, estes agentes patogênicos causam danos de várias maneiras:

- *G. lamblia* se fixa à borda em escova do epitélio, mas não invade as células ou tecidos. A fixação dos organismos leva ao embotamento das vilosidades, à perda da borda em escova, à má absorção e à inflamação crônica por meio de mecanismos pouco compreendidos.
- Os criptosporídios são englobados pelos enterócitos, nos quais replicam, causando danos extensos à mucosa, atrofia vilosa e inflamação.
- *E. histolytica* mata as células hospedeiras por meio de citólise mediada por contato através de uma proteína indutora de poro formando canais, com consequente ulceração e invasão da mucosa colônica.
- Helmintos intestinais causam doença quando estão presentes em grande número ou quando migram para locais ectópicos. Um grande número de *A. lumbricoides* pode obstruir o intestino e esse organismo também pode invadir e danificar os ductos biliares.
- Helmintos causam doença por privar o hospedeiro de nutrientes. Ancilostomídeos causam anemia por deficiência de ferro devido à hematofagia a partir das vilosidades intestinais; *Diphyllobothrium*, a tênia do peixe, causa anemia por privar o hospedeiro de vitamina B_{12}.

Trato Respiratório

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Grande número de microrganismos, incluindo vírus, bactérias e fungos, é inalado diariamente por todos os indivíduos. Em muitos casos, os microrganismos são inalados na poeira ou em partículas de aerossol. A distância que essas partículas percorrem no sistema respiratório é inversamente proporcional ao seu tamanho. As partículas grandes são retidas no revestimento mucociliar que recobre o nariz e o trato respiratório superior. Os microrganismos retidos no muco secretado pelas células caliciformes são transportados pela ação ciliar para o fundo da garganta, onde são deglutidos ou eliminados pela tosse. As partículas menores que 5 μm se dirigem diretamente para os alvéolos, onde são fagocitadas por macrófagos alveolares ou por neutrófilos recrutados para o pulmão pelas citocinas.

Microrganismos que invadem o trato respiratório normal saudável desenvolveram mecanismos específicos para superar as defesas mucociliares ou para evitar a destruição pelos macrófagos alveolares. Alguns vírus respiratórios bem-sucedidos evadem essas defesas aderindo e penetrando as células epiteliais do trato respiratório inferior e faringe. Por exemplo, os vírus influenza possuem proteínas hemaglutininas que se projetam a partir da superfície dos vírus e se ligam ao ácido siálico na superfície das células epiteliais. Essa fixação induz a célula hospedeira a fagocitar o vírus, promovendo a entrada e a replicação viral no interior da célula hospedeira.

Alguns patógenos respiratórios bacterianos liberam toxinas que paralisam a atividade ciliar. Exemplos incluem *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Bordetella pertussis*. Algumas bactérias não possuem a habilidade de superar as defesas do pulmão sadio e podem causar infecções respiratórias apenas em hospedeiros imunocomprometidos. *Streptococcus pneumoniae* e *S. aureus* podem causar pneumonia subsequente à gripe, pois a infecção viral causa perda do epitélio ciliado protetor. O dano crônico aos mecanismos de defesa mucociliares ocorre em tabagistas e pessoas com fibrose cística, enquanto lesões agudas ocorrem em pacientes intubados e naqueles que aspiram ácido gástrico.

Alguns patógenos respiratórios evitam a fagocitose ou a destruição

******ebook converter DEMO Watermarks*******

após fagocitose. Por exemplo, *M. tuberculosis* consegue se estabelecer nos alvéolos porque escapa da morte no interior dos fagolisossomos dos macrófagos. Fungos oportunistas infectam os pulmões quando a imunidade celular está reduzida ou quando os leucócitos estão em número reduzido (p. ex., *P. jiroveci* em pacientes com AIDS, *Aspergillus* spp. após quimioterapia).

Trato Urogenital

O trato urinário quase sempre é invadido do exterior através da uretra. A lavagem regular do trato urinário pela urina serve como defesa contra microrganismos invasores. Em geral, a urina na bexiga urinária é estéril ou com apenas poucas bactérias delicadas; entretanto, patógenos bem-sucedidos (p. ex., *N. gonorrhoeae*, *E. coli*) aderem ao epitélio urinário, sobrepujando as defesas do hospedeiro de fluxo urinário regular. A anatomia desempenha importante papel na infecção. As mulheres apresentam muito mais infecções do trato urinário do que os homens, pois a distância entre a bexiga urinária e a pele (isto é, o comprimento da uretra) é de 5 cm na mulher, enquanto no homem é de 20 cm. A obstrução do fluxo urinário, como ocorre na hiperplasia prostática benigna ou o refluxo, pode comprometer as defesas normais e aumentar a suscetibilidade do trato urinário às infecções. As infecções do trato urinário podem posteriormente se disseminar de forma retrógrada a partir da bexiga em direção aos rins, e causar pielonefrite aguda e crônica.

Da puberdade à menopausa, a vagina é protegida dos patógenos pelo baixo pH resultante do catabolismo de glicogênio pelos lactobacilos no epitélio normal. Os antibióticos podem matar os lactobacilos, permitindo o supercrescimento de leveduras, com resultante candidíase vaginal.

Dispersão e Disseminação dos Microrganismos no Interior do Organismo

Alguns microrganismos proliferam localmente, no sítio da infecção inicial, enquanto outros penetram a barreira epitelial e se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

disseminam para locais distantes, por meio das vias linfáticas, sangue ou nervos (Fig. 9.6). Ao contrário daqueles que se disseminam, os patógenos que causam infecções superficiais permanecem confinados ao lúmen de vísceras ocas (p. ex., *V. cholerae*) ou interagem exclusivamente com as células epiteliais (p. ex., papilomavírus, dermatófitos).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

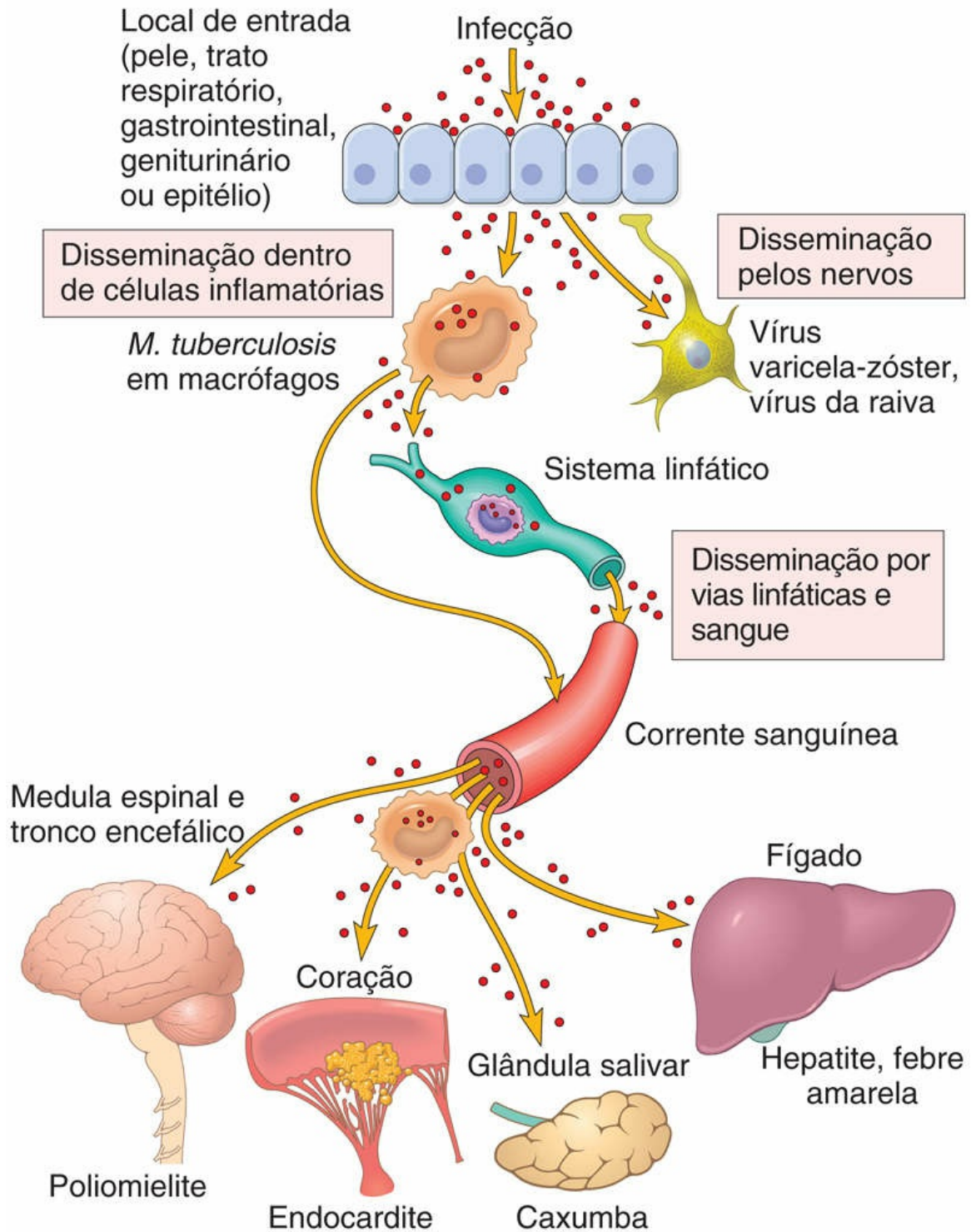



FIGURA 9.6 Vias de entrada e disseminação de microrganismos. Para entrar no organismo, os microrganismos penetram as barreiras epiteliais ou mucosas. A infecção pode permanecer localizada no local de entrada ou se disseminar para outros locais do organismo. Os microrganismos mais comuns (exemplos selecionados estão apresentados) se disseminam pelos sistemas linfático ou sanguíneo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(livres ou no interior de células inflamatórias). No entanto, certos vírus e toxinas bacterianas também podem se deslocar pelos nervos.
(Adaptada de Mims CA: The pathogenesis of infectious disease, ed 4, San Diego, 1996, Academic Press.)

Os microrganismos podem se disseminar no interior do organismo de diversas formas:

- *Lise e invasão*. Algumas bactérias extracelulares, fungos e helmintos secretam enzimas líticas que destroem o tecido e permitem a invasão direta. Por exemplo, o *S. aureus* secreta hialuronidase, que degrada a matriz extracelular entre as células do hospedeiro. Os microrganismos invasivos inicialmente percorrem os planos teciduais de menor resistência e drenam para linfonodos regionais. *S. aureus* pode se deslocar de um abscesso localizado para os linfonodos de drenagem. Isso pode, algumas vezes, levar a bacteremia e disseminação para órgãos profundos (coração, ossos).
- *Pelo sangue e pela linfa*. Os microrganismos podem se disseminar tanto no fluido extracelular como no interior de células do hospedeiro. Alguns vírus (p. ex., poliovírus, HBV), a maioria das bactérias e fungos, alguns protozoários (p. ex., tripanossomas africanos) e todos os helmintos são transportados no plasma. Os leucócitos podem carrear herpes-vírus, HIV, micobactérias, *Leishmania* e *Toxoplasma*. Os parasitos *Plasmodium* e *Babesia* são encontrados dentro dos eritrócitos.
- *Transmissão de célula para célula*. A maioria dos vírus se dispersa localmente de célula para célula pela replicação e liberação dos vírions infecciosos, mas outros podem se propagar de uma célula para outra causando a fusão de células do hospedeiro ou pelo transporte no interior dos nervos (como os vírus da raiva e varicela-zóster).

As consequências da disseminação de patógenos pelo sangue variam enormemente dependendo da virulência do microrganismo,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da magnitude da infecção, do padrão de semeadura e de fatores relacionados com o hospedeiro, como o estado imunológico. A invasão esporádica da corrente sanguínea por microrganismos de baixa virulência ou não virulentos (p. ex., durante a escovação dos dentes) é comum, mas é rapidamente controlada pelas defesas normais do hospedeiro. Em contraste, a viremia disseminada, a bacteremia, a fungemia ou a parasitemia por patógenos virulentos representam uma ameaça grave e manifestam-se como febre, hipotensão e múltiplos outros sinais e sintomas sistêmicos de sepse. A invasão sanguínea maciça por bactérias pode ser rapidamente fatal, mesmo em indivíduos previamente saudáveis.

As principais manifestações de doenças infecciosas podem surgir em locais distantes do ponto de entrada do microrganismo. Por exemplo, o vírus varicela-zóster e o vírus do sarampo penetram pelas vias aéreas, mas causam erupções na pele; o poliovírus penetra através do intestino, mas mata neurônios motores causando paralisia. Parasitos da espécie *Schistosoma mansoni* penetram na pele, mas eventualmente se localizam nos vasos sanguíneos do sistema porta e mesentério, danificando o fígado e o intestino. *Schistosoma haematobium* também penetra pela pele, mas se localiza na bexiga urinária e causa cistite. O vírus da raiva migra do local da mordida de um animal raivoso até o cérebro, por meio de transporte retrógrado nos neurônios sensitivos, onde causa encefalite e morte.

Transmissão dos Microrganismos

A transmissão depende da resistência do microrganismo. Alguns microrganismos podem sobreviver por longos períodos na poeira, nos alimentos ou na água. Os esporos bacterianos, os cistos de protozoários e os ovos de casca espessa de helmintos podem sobreviver em ambiente frio e seco. Os microrganismos menos resistentes devem ser rapidamente transmitidos de pessoa a pessoa, frequentemente por contato direto.

Para a transmissão da doença, o modo de saída de um microrganismo do organismo do hospedeiro é tão importante quanto a forma de entrada. Cada fluido ou tecido que normalmente é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

secretado, excretado ou vertido é utilizado pelos microrganismos para deixar o hospedeiro e ser transmitido para novas vítimas.

- *Pele*. A flora cutânea, como *S. aureus* e fungos dermatófitos, é eliminada na pele descamada. Alguns patógenos sexualmente transmissíveis são transmitidos a partir de lesões cutâneas genitais, como o *HSV* e o *Treponema pallidum* (causador da sífilis).
- *Secreções orais*. Os vírus que se replicam nas glândulas salivares e são disseminados pela saliva incluem os vírus da caxumba, CMV e vírus da raiva.
- *Secreções respiratórias*. Vírus e bactérias podem ser eliminados nas secreções respiratórias durante fala, tosse e espirro. A maioria dos patógenos respiratórios, incluindo os vírus Influenza, se espalha por meio de grandes gotículas respiratórias, que percorrem menos de 1 metro. Entretanto, poucos organismos, incluindo *M. tuberculosis* e vírus varicela-zóster, são dispersos a partir do trato respiratório em pequenas gotículas respiratórias ou por partículas de poeira, que podem percorrer longas distâncias. Essas propriedades determinam as precauções para isolamento que são usadas para prevenir a disseminação da infecção.
- *Fezes*. Os organismos eliminados pelas fezes incluem diversos patógenos que se replicam no lúmen ou epitélio intestinal, como *Shigella, G. lamblia* e Rotavírus. Os patógenos que replicam no fígado (vírus da hepatite A) ou vesícula biliar (*Salmonella* sorotipo Typhi) chegam ao intestino através da bile e são eliminados nas fezes.
- *Sangue*. Os patógenos que se espalham por via sanguínea são transmitidos por vetores invertebrados, práticas médicas (transfusão de sangue, reutilização de equipamento) ou compartilhamento de seringas por usuários de drogas. Os parasitos transmitidos pelo sangue, incluindo *Plasmodium* spp. e Arbovírus, são transmitidos por picadas de insetos.
- *Urina*. A urina é a forma usual de saída do hospedeiro

******ebook converter DEMO Watermarks*******

humano utilizada por poucos organismos, incluindo *S. haematobium*, que se desenvolve nas veias da bexiga urinária e libera seus ovos, que alcançam a urina.

- *Trato genital*. As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) se disseminam a partir da uretra, vagina, colo do útero, reto ou faringe oral. Os organismos que causam as DSTs dependem do contato direto entre pessoas para se disseminarem, pois esses patógenos não sobrevivem no ambiente. A transmissão das DSTs frequentemente ocorre por pessoas assintomáticas, que não sabem que estão infectadas. A infecção por uma DST aumenta o risco para outras DSTs, principalmente porque os fatores de risco são os mesmos para todas as DSTs. As DST estão descritas nos Capítulos 18 e 19.
- *Transmissão vertical.* A transmissão dos agentes infecciosos da mãe para o feto ou para o recém-nascido é uma forma comum de transmissão de alguns patógenos, e pode ocorrer por diferentes vias. A transmissão placentária para o feto é mais provável de ocorrer quando a mãe é infectada por um patógeno durante a gravidez. Algumas das infecções resultantes interferem no desenvolvimento fetal, e o grau e o tipo de dano dependem da idade do feto no momento da infecção. Por exemplo, a infecção pela rubéola durante o primeiro trimestre pode levar a malformações cardíacas, retardo mental, catarata ou surdez, enquanto a rubéola durante o terceiro trimestre tem pouco efeito. A microcefalia congênita e outras complicações do SNC têm sido associadas à infecção pelo vírus Zika durante a gravidez. Muito ainda é desconhecido sobre o momento da infecção em relação ao trimestre da gravidez. A transmissão durante o nascimento é causada pelo contato com os agentes infecciosos durante a passagem pelo canal do parto. Exemplos incluem as conjuntivites gonocócica e clamidial. A transmissão pós-natal pelo leite materno pode transmitir CMV, HIV e HBV.

Os microrganismos também podem ser transmitidos de um animal

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para o ser humano resultando nas *infecções zoonóticas*, seja pelo contato direto com o animal ou pelo consumo de produtos de origem animal, ou indiretamente por um vetor invertebrado.

Resumo

Transmissão dos microrganismos

- A transmissão das infecções pode ocorrer por diversas vias:
    - Contato (direto e indireto)
    - Gotículas respiratórias
    - Via fecal-oral
    - Transmissão sexual
    - Transmissão vertical da mãe para o feto ou recém-nascido
    - Insetos/artrópodes vetores
- Um patógeno pode estabelecer uma infecção caso possua fatores de virulência que superem as defesas normais do hospedeiro ou se as defesas do hospedeiro estiverem comprometidas.
- As defesas do hospedeiro contra a infecção incluem:
    - Pele: barreira ceratinizada resistente, baixo pH, ácidos graxos, microbiota normal
    - Sistema respiratório: macrófagos alveolares e ação de limpeza mucociliar pelo epitélio brônquico, IgA
    - Sistema gastrointestinal: pH gástrico ácido, muco viscoso, enzimas pancreáticas e bile, defensinas, IgA e flora normal
    - Trato urogenital: fluxo repetido e ambiente ácido criado pela flora vaginal comensal

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Como os microrganismos causam doença

Os agentes infecciosos estabelecem a infecção e danificam os tecidos por qualquer um dos três mecanismos a seguir:

- Podem ficar em contato ou penetrar nas células hospedeiras e causar *morte das células infectadas*.
- Podem liberar *toxinas* que matam as células a distância, liberar enzimas que degradam componentes teciduais ou danificam vasos sanguíneos e causam necrose isquêmica.
- Podem induzir *respostas imunes do hospedeiro* que, apesar de direcionadas contra o invasor, causam dano tecidual adicional. Portanto, as respostas de defesa do hospedeiro podem ser uma faca de dois gumes, contribuindo para superar a infecção, mas também contribuindo para o dano tecidual.

A seguir são descritos alguns dos mecanismos pelos quais vírus e bactérias danificam os tecidos do hospedeiro.

Mecanismos de Lesão Viral

Os vírus podem danificar diretamente as células hospedeiras por meio da penetração e replicação nestas células à custa do hospedeiro. As manifestações da infecção viral são amplamente determinadas pelo tropismo dos vírus por tecidos e tipos celulares específicos. O tropismo é influenciado por diversos fatores.

- *Receptores virais do hospedeiro*. Os vírus são revestidos por uma superfície de proteínas que se ligam com alta especificidade a proteínas da superfície celular do hospedeiro. A entrada de muitos vírus nas células se inicia pela ligação a receptores das

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células hospedeiras normais. Por exemplo, a glicoproteína gp120 do HIV se liga ao CD4, CXCR4 e CCR5 nas células T e macrófagos (Cap. 5). As proteases do hospedeiro podem ser necessárias para permitir a ligação do vírus às células do hospedeiro; por exemplo, uma protease do hospedeiro cliva e ativa a hemaglutinina do vírus influenza.

- *Especificidade dos fatores de transcrição.* A capacidade do vírus de se replicar no interior de determinados tipos celulares depende da presença de fatores de transcrição de tipo celular específicos que reconheçam os elementos potencializadores e promotores virais. Por exemplo, o vírus JC, que causa leucoencefalopatia (Cap. 23), se replica especificamente na oligodendróglia no SNC, pois as sequências do DNA promotoras e potencializadoras que regulam a expressão gênica viral estão ativas nas células gliais, mas não nos neurônios ou células endoteliais.
- *Características físicas dos tecidos*. O ambiente e a temperatura do hospedeiro podem contribuir para o tropismo tecidual. Por exemplo, os enterovírus se replicam no intestino, em parte porque podem resistir à inativação por ácidos, bile e enzimas digestivas. Os rinovírus infectam células apenas no interior do trato respiratório superior, pois eles se replicam otimamente nas temperaturas mais baixas características desse local.

Uma vez no interior das células do hospedeiro, os vírus podem danificar ou matar as células por diversos mecanismos (Fig. 9.7):

- *Efeitos citopáticos diretos*. Os vírus podem matar células pelo bloqueio da síntese de macromoléculas críticas para o hospedeiro, pela produção de enzimas degradadoras e proteínas tóxicas ou pela da indução de apoptose. Por exemplo, o poliovírus bloqueia a síntese de proteínas do hospedeiro por meio da inativação da proteína de ligação ao CAP. O HSV produz proteínas que inibem a síntese de DNA e RNAm celular, bem como outras proteínas que degradam o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

DNA. A replicação viral também pode desencadear apoptose das células do hospedeiro por mecanismos celulares intrínsecos, como desarranjo no retículo endoplasmático durante a montagem viral, o que pode ativar as caspases que medeiam a apoptose.

- *Respostas imunes antivirais*. As proteínas virais na superfície das células hospedeiras podem ser reconhecidas pelo sistema imune, e os linfócitos podem atacar as células infectadas pelos vírus. Os linfócitos T citotóxicos (LTC) são importantes para defesa contra infecções virais, mas os LTC também podem ser responsáveis por lesões teciduais. A infecção pelo vírus da hepatite B causa destruição mediada pelo LTCs dos hepatócitos infectados, uma resposta normal para tentar eliminar a infecção.
- *Transformação das células infectadas*. Diferentes vírus oncogênicos (p. ex., HPV, EBV) podem estimular o crescimento e a sobrevivência celular por meio de vários mecanismos, incluindo a espoliação do controle da maquinaria do ciclo celular, as estratégias antiapoptóticas e a mutagênese por inserção (na qual a inserção do DNA viral no genoma do hospedeiro altera a expressão de genes próximos dos hospedeiros). Os mecanismos de transformação viral são discutidos no Capítulo 6.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

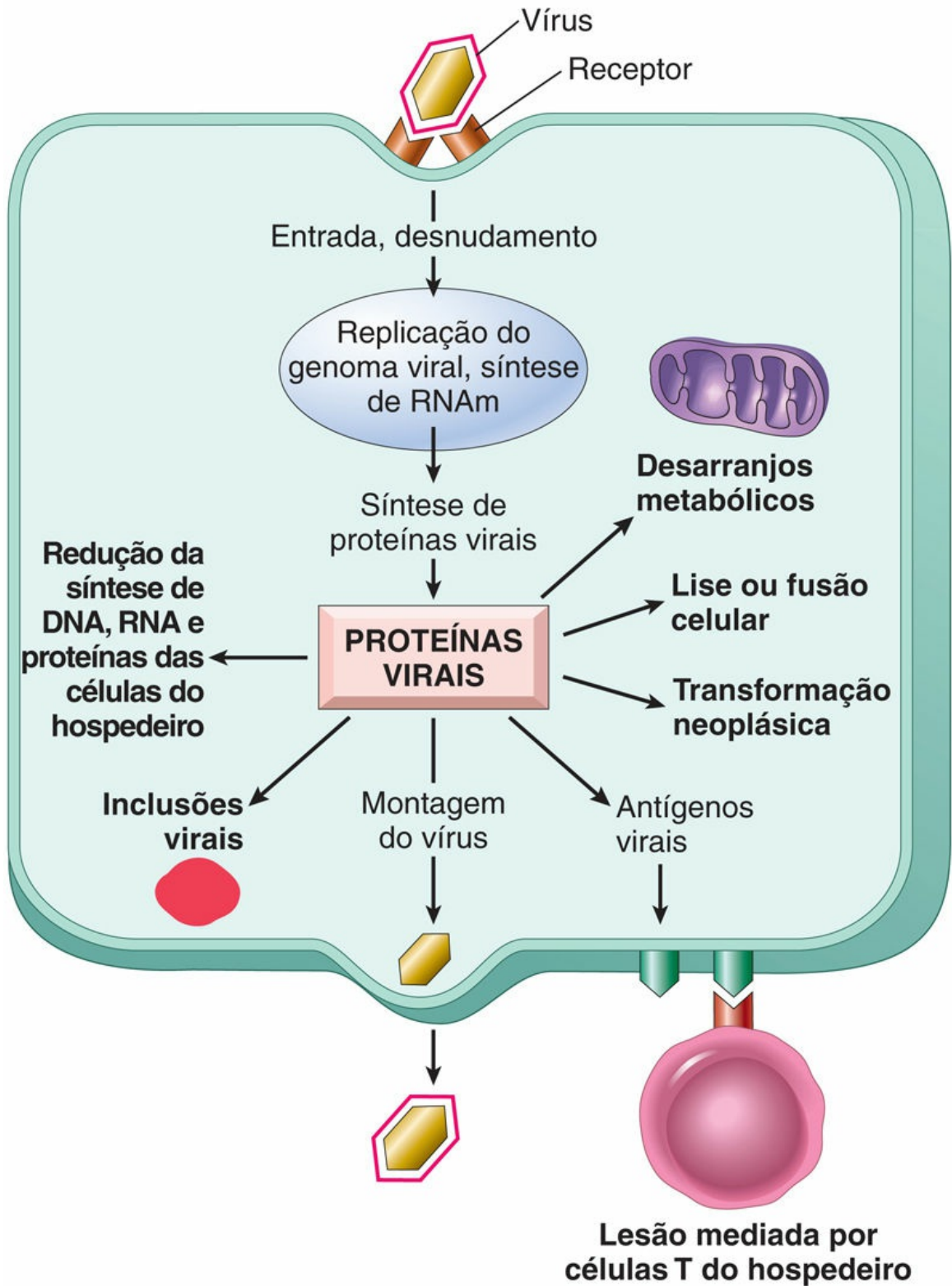



FIGURA 9.7 Mecanismos pelos quais os vírus causam lesões celulares.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Mecanismos de Lesão Bacteriana

Virulência Bacteriana

O dano bacteriano aos tecidos do hospedeiro depende da capacidade que as bactérias têm de aderir às células hospedeiras, invadir células e tecidos ou liberar toxinas. As bactérias patogênicas apresentam genes de virulência, que são frequentemente unificados em grupos chamados *ilhas de patogenicidade*. Um pequeno número de genes de virulência pode determinar se uma bactéria é nociva. As cepas de *Salmonella* que infectam seres humanos são tão intimamente relacionadas que são consideradas uma única espécie, mas um pequeno número de genes de virulência determina se um isolado de *Salmonella* causa febre tifoide potencialmente fatal ou gastroenterite autolimitada.

Os plasmídeos (DNA pequenos e circulares que se replicam de forma independente) e os bacteriófagos (vírus) são elementos genéticos que se disseminam entre bactérias e podem conter fatores de virulência, incluindo toxinas ou enzimas que conferem resistência aos antibióticos. A troca desses elementos entre bactérias pode conferir à receptora uma vantagem para sobrevivência e/ou uma capacidade de causar doença. Os plasmídeos ou transposons que codificam resistência a antibióticos podem converter uma bactéria suscetível ao antibiótico em uma resistente, tornando o tratamento eficaz bastante difícil. Os genes codificadores de carbapenemase transportados em plasmídeos se espalharam entre bacilos gram-negativos em todo o mundo, resultando em cepas para as quais não há antibióticos eficazes disponíveis, fazendo com que os CDC listassem esses organismos como uma ameaça urgente.

Populações de bactérias também podem atuar em conjunto nas formas de alterar sua virulência.

- *Quorum sensing*. Muitas espécies de bactérias regulam a expressão gênica de forma coordenada dentro de uma grande população na qual genes específicos, como os genes de virulência, são expressos após as bactérias alcançarem altas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

concentrações. Isso, por sua vez, pode permitir o crescimento de bactérias em locais discretos do hospedeiro, como um abscesso ou uma pneumonia consolidada, de forma a superar as defesas do hospedeiro. *S. aureus* regula coordenadamente fatores de virulência por meio da secreção de *peptídeos autoindutores*. À medida que as bactérias crescem para concentrações mais elevadas, o nível de peptídeos autoindutores aumenta, estimulando a produção de exotoxina.

- *Biofilmes*. Comunidades bacterianas podem viver no interior de uma camada viscosa de polissacarídeos extracelulares, que adere aos tecidos hospedeiros ou dispositivos como cateteres intravasculares e articulações artificiais. Os biofilmes tornam as bactérias inacessíveis aos mecanismos efetores imunes e aumentam sua resistência aos fármacos antimicrobianos. A formação do biofilme parece ser importante na persistência e recidiva de infecções, como endocardite bacteriana, infecções de articulações artificiais e infecções respiratórias em pessoas com fibrose cística.

Aderência Bacteriana às Células do Hospedeiro

As moléculas da superfície bacteriana que se ligam às células hospedeiras ou à matriz extracelular são denominadas *adesinas*. Diversas estruturas da superfície estão envolvidas na adesão de várias bactérias (Fig. 9.2). *S. pyogenes* possui a proteína F e o ácido teicoico se projetando da sua parede celular, que se ligam à fibronectina na superfície das células hospedeiras e na matriz extracelular. Outras bactérias apresentam proteínas filamentosas, denominadas *pili* (fímbrias), em sua superfície. As hastes dos pili são estruturalmente conservadas, enquanto os aminoácidos nas pontas dos pili variam, determinando a especificidade de ligação da bactéria. Cepas de *E. coli* que causam infecções do trato urinário expressam exclusivamente um pilus P específico, que se liga a um radical Gal(α1-4)Gal expresso nas células uroepiteliais. Os pili da bactéria *N. gonorrhoeae* medeiam a aderência das bactérias às células hospedeiras, além de serem alvos da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

resposta de anticorpos do hospedeiro. A variação antigênica que afeta os antígenos expressos nos pili constitui um importante mecanismo pelo qual a *N. gonorrhoeae* escapa da resposta imune.

Toxinas Bacterianas

Qualquer substância bacteriana que contribua para a doença pode ser considerada uma toxina. As toxinas são subclassificadas como endotoxinas, que são componentes da célula bacteriana, ou exotoxinas, que são proteínas secretadas pela bactéria.

A *endotoxina bacteriana* é um lipopolissacarídeo (LPS) que é um componente da membrana externa de bactérias Gram-negativas (Fig. 9.2). O LPS é composto por uma base de ácido graxo de cadeia longa, denominado *lipídio A*, ligada a uma cadeia central de açúcar, sendo ambas muito semelhantes em todas as bactérias gram-negativas. Ligada ao núcleo açúcar está uma cadeia de carboidratos variável (antígeno O), que é usada para sorotipar cepas de bactérias para auxiliar no diagnóstico. O lipídio A liga-se ao CD14 na superfície dos leucócitos do hospedeiro, e o complexo liga-se então ao receptor *Toll-like* 4, um receptor de reconhecimento de padrões do sistema imune inato que transmite sinais para promover a ativação celular e as respostas inflamatórias. As respostas ao LPS podem ser tanto benéficas quanto prejudiciais para o hospedeiro. A resposta é benéfica naquela que o LPS ativa a imunidade protetora por meio da indução de citocinas importantes e quimioatrativos (quimiocinas), bem como o aumento da expressão de moléculas coestimuladoras, que potencializam a ativação dos linfócitos T. No entanto, níveis elevados de LPS desempenham papel importante no choque séptico, na coagulação intravascular disseminada e na síndrome do desconforto respiratório agudo, principalmente pela indução de níveis excessivos de citocinas, como o fator de necrose tumoral (Cap. 4).

As *exotoxinas* são proteínas secretadas que causam lesão celular e doença. Podem ser classificadas em categorias amplas por seus mecanismos e local de ação.

- *Enzimas*: As bactérias secretam enzimas (proteases,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hialuronidases, coagulases, fibrinolisinas) que agem sobre seus respectivos substratos *in vitro*, mas seu papel na doença é compreendido em apenas poucos casos. Por exemplo, as toxinas esfoliativas são proteases produzidas por *S. aureus* que clivam proteínas conhecidas por manter os ceratinócitos unidos, fazendo com que a epiderme se separe da pele profunda.

- *Toxinas A-B: Toxinas que alteram a sinalização intracelular ou as vias regulatórias*. As toxinas de duas porções apresentam um componente ativo (A) com atividade enzimática e um componente de ligação (B) que se conecta aos receptores da superfície celular e implanta a proteína A no citoplasma da célula. O efeito destas toxinas depende da especificidade da ligação do domínio B e das vias celulares afetadas pelo domínio A. As toxinas A-B são produzidas por muitas bactérias, incluindo *Bacillus anthracis*, *V. cholerae* e *Corynebacterium diphtheriae*. O mecanismo de ação da toxina A-B do antraz é bem compreendido (Fig. 9.8). A toxina do antraz apresenta dois componentes A alternativos, o fator de edema (EF) e o fator letal (LF), que entram nas células após a ligação do componente B, e cada componente A medeia efeitos patológicos específicos.
- *Os superantígenos* estimulam um número muito grande de linfócitos T por meio da ligação a porções conservadas do receptor de células T, levando à proliferação maciça de linfócitos T e liberação de citocinas. Os altos níveis de citocinas desencadeiam extravasamento capilar e a síndrome de resposta inflamatória sistêmica (Cap. 4). Os superantígenos produzidos por *S. aureus* e *S. pyogenes* causam a síndrome do choque tóxico.
- As *neurotoxinas* produzidas por *Clostridium botulinum* e por *Clostridium tetani* inibem a liberação de neurotransmissores, resultando em paralisia. Essas toxinas não matam os neurônios; em vez disso, os domínios A clivam proteínas envolvidas na secreção de neurotransmissores na junção

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sináptica. O tétano e o botulismo podem resultar em morte por insuficiência respiratória devido à paralisia dos músculos do tórax e do diafragma.

- As *enterotoxinas* afetam o trato gastrointestinal, causando efeitos variados, incluindo náuseas e vômitos (*S. aureus*), diarreia aquosa volumosa (*V. cholerae*) e diarreia sanguínea (*C. difficile*).

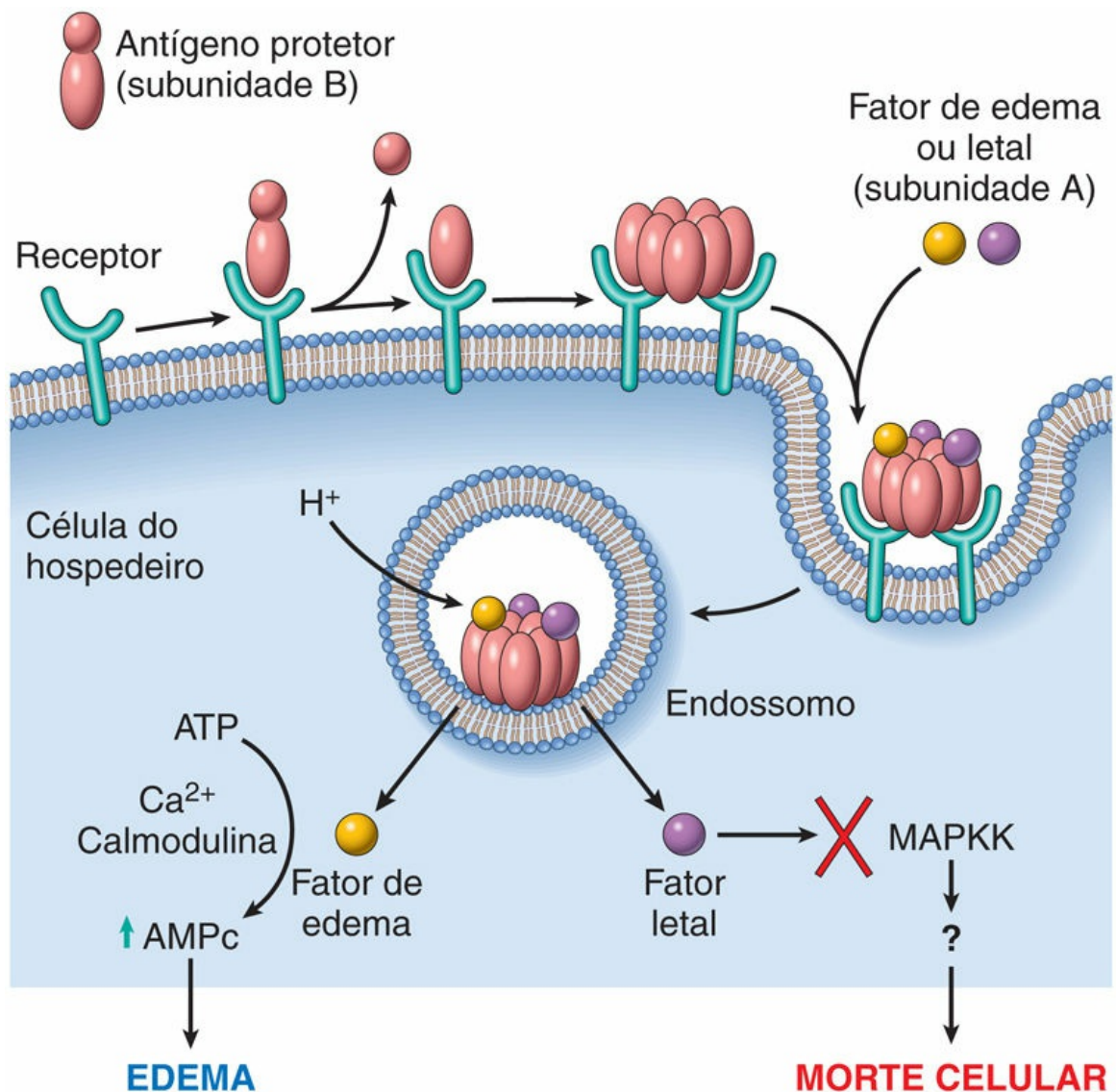



FIGURA 9.8 Mecanismo da ação da exotoxina do antraz. A subunidade B, também denominada *antígeno protetor*, liga-se a um receptor da superfície celular e é clivada por uma protease do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hospedeiro, formando um heptâmero. Três subunidades A do fator de edema (FE) ou do fator letal (FL) ligam-se ao heptâmero B, penetram na célula e são liberadas no citoplasma. O FE liga cálcio e calmodulina para formar uma adenilato ciclase que aumenta o AMPc intracelular, causando efluxo de água e edema intersticial. O FL é uma protease que destrói cinases de proteínas cinase ativadas por mitógeno (MAPKK), levando à morte celular. *AMPc*, adenosina monofosfato cíclico. Observe que cada subunidade B se liga a FE ou FL, mas não a ambas (como mostrado de forma simplificada). (Adaptado de Mourez M, Lacy DB, Cunningham K, et al: 2001: A year of major advances in anthrax toxin research. Trends Microbiol 10:287, 2002.)

Efeitos Patogênicos das Respostas Imunes do Hospedeiro

Como mencionado anteriormente, a resposta imune do hospedeiro direcionada aos microrganismos pode, algumas vezes, ser a causa de lesão tecidual. Alguns exemplos de tipos e mecanismos de lesão são descritos a seguir.

- *Inflamação granulomatosa.* A infecção por *M. tuberculosis* resulta em uma resposta de hipersensibilidade tardia e a formação de granulomas, que sequestram os bacilos e evitam sua disseminação, mas também produzem dano tecidual (necrose caseosa) e fibrose.
- *Inflamação mediada por células T*. A lesão hepática causada pela infecção pelo HBV e HCV nos hepatócitos deve-se, principalmente, à resposta imune contra as células hepáticas infectadas e não aos efeitos citopáticos do vírus.
- *Inflamação imune inata*. Os receptores de reconhecimento de padrões ligam-se a padrões moleculares associados a agentes patogênicos (PAMPS) e a padrões moleculares associados a danos (DAMPS) liberados de células hospedeiras danificadas, ativando o sistema imune e conduzindo à inflamação (Cap. 5).
- *Imunidade humoral*. A glomerulonefrite pós-estreptocócica pode desenvolver-se após a infecção por *S. pyogenes*. É causada por anticorpos que se ligam a antígenos estreptocócicos e formam

******ebook converter DEMO Watermarks*******

imunocomplexos, que se depositam nos glomérulos renais e causam nefrite.

- *Doenças inflamatórias crônicas*. No desenvolvimento da doença inflamatória intestinal (Cap. 15), um evento precoce importante pode ser o comprometimento da barreira epitelial intestinal, que permite a entrada tanto de microrganismos patógenos como de comensais e as suas interações com as células imunes locais, resultando em inflamação. O ciclo de inflamação e lesão epitelial pode ser um componente importante da doença, com os microrganismos desempenhando o papel central.
- *Câncer*. Vírus, como HBV e HCV, e bactérias, como *H. pylori*, que não são conhecidos por transportar ou ativar oncogenes, estão associados a cânceres, presumivelmente porque esses microrganismos desencadeiam inflamação crônica com subsequente regeneração tecidual, o que fornece um terreno fértil para o desenvolvimento do câncer (Cap. 6)

Resumo

Como os microrganismos causam doença

- As doenças causadas por microrganismos envolvem uma interação de virulência microbiana e respostas do hospedeiro.
- Agentes infecciosos podem causar morte ou disfunção celular por meio da interação direta com a célula.
- A lesão pode ser decorrente da liberação local ou sistêmica de produtos bacterianos, incluindo endotoxinas (LPS), exotoxinas ou superantígenos, combinados com a resposta imune do hospedeiro.
- A ausência de uma resposta imune pode reduzir o dano induzido por algumas infecções; contrariamente, o imunocomprometimento pode permitir a expansão descontrolada de infecções oportunistas que podem causar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

lesão diretamente.

- As doenças imunológicas e inflamatórias crônicas e o câncer estão associados com microrganismos específicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Evasão imune pelos microrganismos

As respostas imunes humoral e celular que protegem o hospedeiro da maioria das infecções são discutidas no Capítulo 5. Não surpreendentemente, os microrganismos desenvolveram muitos meios de resistir e evadir do sistema imune (Fig. 9.9). Esses mecanismos de escape da resposta do sistema imune são importantes determinantes de virulência e patogenicidade microbiana.

- *Variação antigênica.* Os anticorpos neutralizantes contra antígenos microbianos bloqueiam a capacidade dos microrganismos de infectar as células e recrutar células imunes para eliminar os patógenos. Para escapar do reconhecimento, os microrganismos utilizam muitas estratégias que envolvem mecanismos genéticos para gerar variações antigênicas. A baixa fidelidade das RNA polimerases virais (HIV e vírus Influenza) e o reagrupamento dos genomas virais (vírus Influenza) criam a variação antigênica viral (Tabela 9.7). As espécies *Borrelia* trocam repetidamente seus antígenos de superfície por rearranjo gênico. As espécies de *Trypanosoma* possuem muitos genes para os seus principais antígenos de superfície, os VSG, e variam a expressão desta proteína de superfície. Existem mais de 90 sorotipos diferentes de *S. pneumoniae*, cada um com um polissacarídeo capsular diferente.
- *Modificação das proteínas de superfície.* Os peptídeos antimicrobianos catiônicos do hospedeiro – incluindo defensinas, catelicidinas e trombocidinas – proporcionam importantes defesas iniciais contra microrganismos invasores. Estes peptídeos se ligam à membrana bacteriana e formam poros, matando a bactéria por lise osmótica. Os agentes patogênicos bacterianos (*Shigella* spp., *S. aureus*) evitam a morte produzindo moléculas de superfície que resistem à ligação dos peptídeos antimicrobianos, ou que inativam ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

regulam negativamente os peptídeos antimicrobianos.

- *Superação de anticorpos e complemento*. A defesa do hospedeiro inclui o revestimento das bactérias com anticorpos ou proteína do sistema complemento C3b (opsonização) para facilitar a fagocitose pelos macrófagos. No entanto, o patógeno intracelular facultativo *M. tuberculosis* subverte a resposta do complemento por meio da ativação da via alternativa do complemento no ambiente extracelular, e os produtos do complemento recobrem as bactérias, resultando no englobamento do organismo pelos monócitos; dessa forma, o microrganismo chega ao seu local de replicação. Muitas bactérias (como *Shigella*, *E. coli* enteroinvasiva, *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *S. enterica* sorotipo Typhi) utilizam o interior das células como um "esconderijo" que lhes permite escapar dos anticorpos e do complemento. *Listeria monocytogenes* pode manipular o citoesqueleto celular para se espalhar diretamente de célula para célula, permitindo assim que as bactérias evadam as defesas imunes.
- *Resistência à fagocitose e à morte bacteriana nos fagossomos*. A fagocitose e a morte de bactérias por neutrófilos e macrófagos constituem um sistema de defesa crítico do hospedeiro contra bactérias extracelulares. A cápsula de carboidratos na superfície de muitas bactérias que causam pneumonia ou meningite (*S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae*) as torna mais virulenta por impedir a fagocitose dos microrganismos pelos neutrófilos. As proteínas de superfície que inibem a fagocitose incluem as proteínas A (*S. aureus*) e M (*S. pyogenes*). Os macrófagos geralmente eliminam as bactérias por fusão do fagossomo com o lisossomo para formar um fagolisossomo. *M. tuberculosis* bloqueia a fusão do lisossomo ao fagossomo, permitindo que as bactérias proliferem sem contenção dentro do macrófago. *Legionella* produz uma proteína formadora de poros chamada *listeriolisina O* e duas fosfolipases que degradam a membrana do fagossomo, permitindo que as bactérias escapem para o citoplasma e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

evitem a destruição nos macrófagos. *Legionella* também secreta proteínas que modulam pequenas GTPases, importantes reguladores da sinalização intracelular para modificação da migração. Além disso, muitas bactérias fabricam proteínas que matam fagócitos, impedem sua migração ou diminuem sua explosão oxidativa.

- *Escape do inflamassomo*. A ativação do inflamassomo citosólico é uma via das respostas imunes inatas aos microrganismos. É estimulada por produtos microbianos e culmina na ativação de caspases, que induzem a secreção das citocinas pró-inflamatórias IL-1 e IL-18 e induzem uma forma de morte celular denominada piroptose (Cap. 5). Tanto a inflamação como a morte celular limitam a virulência e replicação microbiana. Algumas bactérias, como *Yersinia* e *Salmonella*, expressam proteínas de virulência que inibem a formação do inflamassomo maduro, suprimem a ativação das caspases, bloqueiam as vias de sinalização que são necessárias para a ativação do inflamassomo ou limitam o acesso de outras proteínas bacterianas ao inflamassomo. Todos esses mecanismos servem para desativar vários componentes desta reação de defesa antimicrobiana do hospedeiro.
- *Interrupção das vias do interferon*. Os vírus desenvolveram um grande número de estratégias para combater os interferons (IFNs), que são mediadores da defesa antiviral inicial. Alguns vírus produzem homólogos solúveis dos receptores de IFN que se ligam e bloqueiam as ações dos IFNs secretados, ou produzem proteínas que inibem a sinalização JAK/STAT intracelular a jusante dos receptores de IFN. RIG-I (proteína de RNA helicase do gene I induzível pelo ácido retinoico) é um receptor de reconhecimento de padrão citoplasmático do hospedeiro para vírus de RNA de cadeia dupla intracelular. RIG-I inibe a sinalização por este receptor, bloqueando assim a via do IFN posterior e superando esta defesa do hospedeiro. Alguns vírus codificam em seu genoma homólogos de citocinas, quimiocinas ou seus receptores que atuam como

******ebook converter DEMO Watermarks*******

antagonistas competitivos para inibir as respostas imunes. Por fim, os vírus desenvolveram estratégias para bloquear a apoptose, que pode propiciar aos vírus tempo para replicar, persistir ou transformar a célula hospedeira infectada.

- *Diminuição do reconhecimento das células T*. Os vírus de DNA (p. ex., HSV, CMV e EBV) podem se ligar ou alterar a localização das proteínas do complexo de histocompatibilidade (MHC) de classe I, prejudicando a apresentação dos peptídeos às células T citotóxicas CD8 + . Embora a regulação negativa das moléculas de MHC de classe I possa fazer com que as células infectadas pelos vírus sejam alvos para células NK, os herpes-vírus também expressam homólogos do MHC de classe I que atuam como alvos de encaixe de receptores inibitórios das células NK. Os herpes-vírus podem dirigir-se às moléculas MHC de classe II para degradação, prejudicando a apresentação dos antígenos às células T auxiliares CD4+ . Os vírus também podem infectar leucócitos para comprometer diretamente a sua função (p. ex., o HIV infecta células T CD4+ , macrófagos e células dendríticas).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

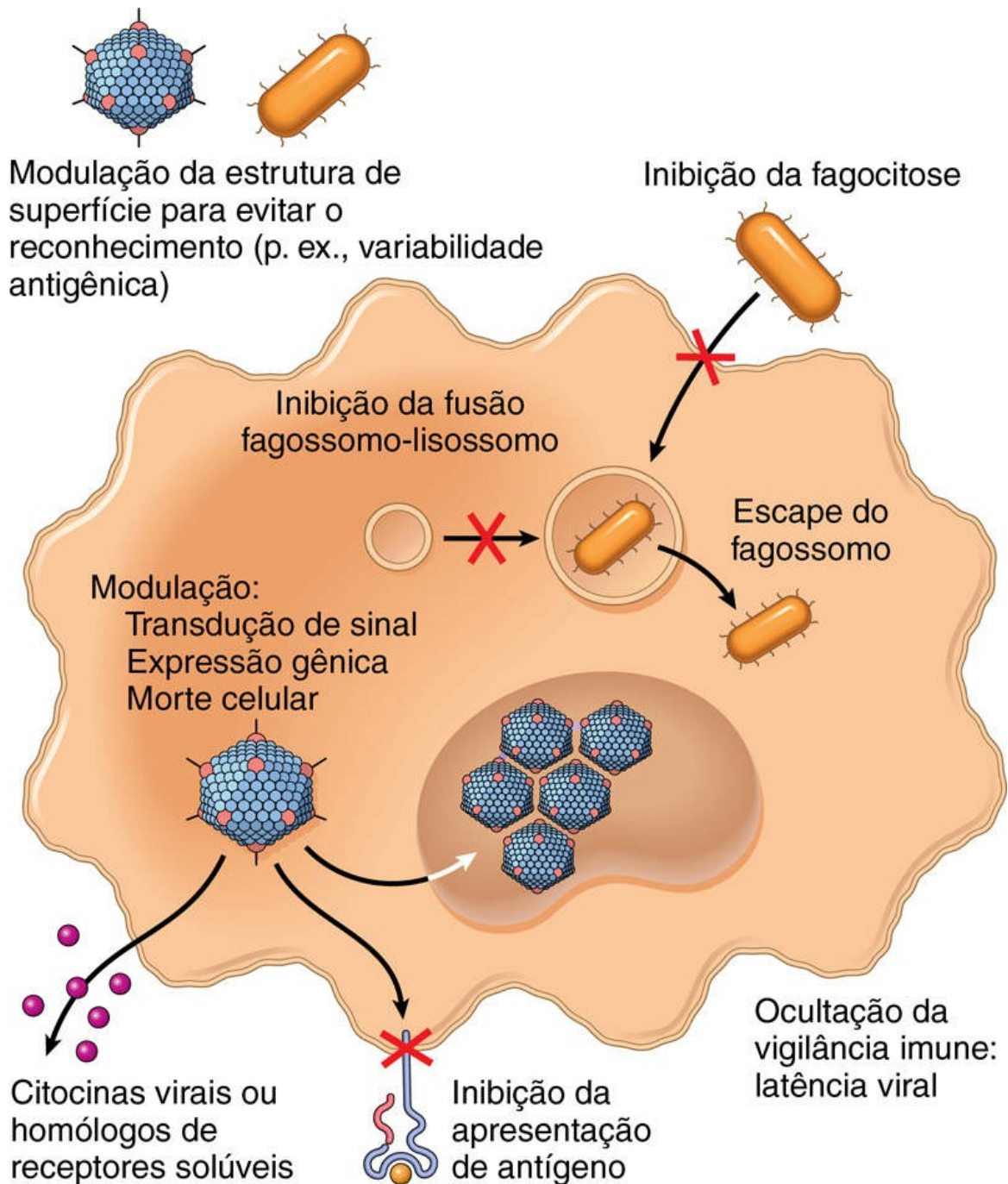



FIGURA 9.9 Visão geral dos mecanismos utilizados por patógenos virais e bacterianos para evadir a imunidade inata e adaptativa. (Modificado com permissão de Finlay B, McFadden G: Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 124:767–782, 2006.)

Tabela 9.7

Mecanismos de Variação Antigênica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Mecanismo	Exemplo	
	Agente(s)	Doença
Alta taxa de mutação	HIV	AIDS
	Vírus influenza	Gripe
Reagrupamento genético	Vírus influenza	Gripe
	Rotavírus	Diarreia
Rearranjo genético (p. ex., recombinação gênica, conversão gênica, inversão sítio-específica)	*Borrelia burgdorferi*	Doença de Lyme
	Neisseria gonorrhoeae	Gonorreia
	Trypanosoma spp.	Doença do sono africana
	Plasmodium spp.	Malária
Grande diversidade de sorotipos	*Rinovírus*	Resfriados
	Streptococcus pneumoniae	Pneumonia, meningite

Resumo

Evasão imune pelos microrganismos

Após ultrapassar as barreiras teciduais do hospedeiro, microrganismos infecciosos também precisam evadir dos mecanismos imunes inatos e adaptativos do hospedeiro, para proliferar de forma eficaz e ser transmitidos para o próximo hospedeiro. As estratégias incluem:

- Variação antigênica
- Inativação de anticorpos ou complemento
- Resistência à fagocitose (p. ex., pela produção de cápsula)
- Escape da fagocitose
- Latência viral
- Supressão da resposta imune adaptativa do hospedeiro (p. ex., pela inibição da apresentação de antígeno e interrupção nas vias do interferon)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Espectro das respostas inflamatórias à infecção

Em contraste à vasta diversidade molecular dos microrganismos, os padrões morfológicos de respostas teciduais aos microrganismos são limitados, assim como os mecanismos que conduzem essas respostas. Portanto, muitos patógenos produzem padrões semelhantes de reação, e poucas características são únicas ou patognomônicas de um determinado microrganismo, aumentando o desafio do diagnóstico histopatológico.

A interação entre o microrganismo e o hospedeiro determina as características histológicas da resposta aos microrganismos. Existem cinco padrões histopatológicos principais de reação tecidual nas infecções: supurativa, mononuclear/granulomatosa, citopática-citoproliferativa, necrose e inflamação crônica/cicatrização. A inflamação supurativa está discutida no Capítulo 3.

Inflamação Mononuclear e Granulomatosa

Os infiltrados intersticiais difusos, predominantemente mononucleares, são uma característica comum de todos os processos inflamatórios crônicos, mas às vezes aparecem de forma aguda em resposta a vírus, bactérias intracelulares ou parasitos intracelulares. Além disso, as espiroquetas e alguns helmintos também desencadeiam inflamação crônica. A eosinofilia pode ser proeminente em algumas infecções helmínticas.

Morfologia

O tipo de célula mononuclear predominante em uma lesão inflamatória depende da resposta imune do hospedeiro ao microrganismo. Assim, os linfócitos predominam na infecção pelo HBV (Fig. 9.10A), enquanto os plasmócitos são comuns nas lesões

******ebook converter DEMO Watermarks*******

primárias e secundárias da sífilis (Fig. 9.10B). A presença dessas células linfoides reflete respostas imunes mediadas por células contra o patógeno ou células infectadas pelos patógenos. A inflamação granulomatosa é uma forma distinta de inflamação mononuclear normalmente provocada por agentes infecciosos que resistem à erradicação, mas, no entanto, são capazes de estimular uma intensa resposta mediada por células T (p. ex., *M. tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, ovos de esquistossoma). A inflamação granulomatosa (Cap. 3) é caracterizada pelo acúmulo de macrófagos ativados denominados células epitelioides, que podem se fundir para formar células gigantes. Em alguns casos, existe uma área central de necrose caseosa (Fig. 9.10C).

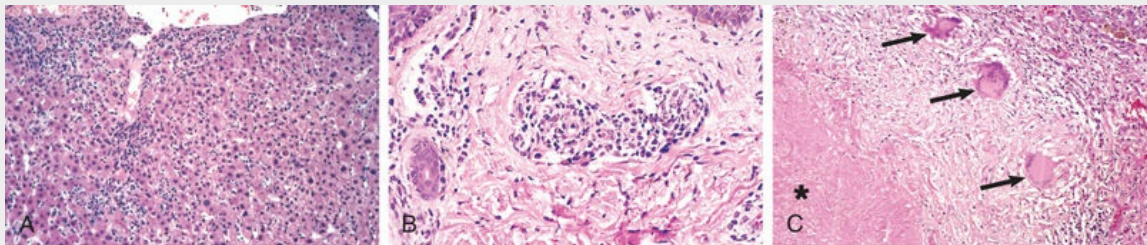



FIGURA 9.10 Inflamação mononuclear e granulomatosa. (A) Hepatite viral aguda caracterizada por infiltrado predominantemente linfocítico. (B) Sífilis secundária na derme com infiltrado linfoplasmocitário perivascular e proliferação endotelial. (C) Inflamação granulomatosa em resposta à tuberculose. Observe a zona de necrose caseosa (*asterisco*), que normalmente forma o centro do granuloma, com halo circundante de macrófagos epitelioides ativados, alguns dos quais se fundiram para formar células gigantes (*setas*); eles são então circundados por uma zona de linfócitos T ativados. Esta visão em grande aumento evidencia as características histopatológicas; a resposta granulomatosa tipicamente assume a forma de uma esfera tridimensional, estando o microrganismo ofensor na área central.

Reação Citopática-Citoproliferativa

As reações citopáticas-citoproliferativas geralmente são desencadeadas por vírus. As lesões são caracterizadas por necrose ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proliferação celular, geralmente com células inflamatórias esparsas.

Morfologia

Alguns vírus se replicam no interior de células e formam agregados virais visíveis na forma de corpúsculos de inclusão (p. ex., herpes-vírus ou adenovírus) ou induzem células a se fundir e formar células multinucleadas, denominadas *policariócitos* (p. ex., vírus do sarampo ou herpes-vírus) (Fig. 9.1). O dano celular focal na pele pode fazer com que as células epiteliais se desprendam, formando bolhas. Alguns vírus podem induzir a proliferação de células epiteliais (p. ex., verrugas venéreas causadas pelo HPV ou pápulas umbilicadas do molusco contagioso causadas por poxvírus). Finalmente, os vírus podem contribuir para o desenvolvimento de neoplasias malignas (Cap. 6).

Necrose Tecidual

Clostridium perfringens e outros organismos que secretam toxinas poderosas podem causar uma necrose tão rápida e grave, que a lesão tecidual é a característica predominante.

Morfologia

Como poucas células inflamatórias estão presentes, as lesões necróticas se assemelham a infartos, exibindo interrupção ou perda da coloração nuclear basofílica e preservação do contorno celular. Clostrídios frequentemente são patógenos oportunistas, que são introduzidos no tecido muscular por meio de trauma penetrante ou infecção intestinal em um hospedeiro neutropênico. Da mesma forma, o parasito *E. histolytica* causa úlceras do colo do intestino e abscessos hepáticos, caracterizados por extensa destruição tecidual e necrose liquefativa, sem infiltrado inflamatório importante. Por mecanismos totalmente diferentes, os vírus podem causar necrose

******ebook converter DEMO Watermarks*******

disseminada das células do hospedeiro associada à inflamação, como exemplificado pela destruição dos lobos temporais do cérebro pelo HSV ou do fígado pelo HBV. A poderosa exotoxina do *C. diphtheriae* causa necrose do epitélio da faringe originando uma pseudomembrana composta por células necróticas envolvidas por um exsudato fibrinoso. Isso pode causar asfixia.

Inflamação crônica e cicatrização

Muitas infecções causam inflamação crônica, o que pode se resolver com a cura completa ou desencadear uma cicatriz extensa.

Morfologia

Algumas vezes, uma resposta de cicatrização exuberante é a principal causa de disfunção. Por exemplo, ovos de esquistossomos causam fibrose em "haste de cachimbo" no fígado ou fibrose da parede da bexiga urinária (Fig. 9.11). *M. tuberculosis* causa pericardite fibrosa constritiva. A infecção crônica pelo HBV pode causar cirrose hepática, na qual septos fibrosos densos circundam nódulos de hepatócitos em regeneração.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

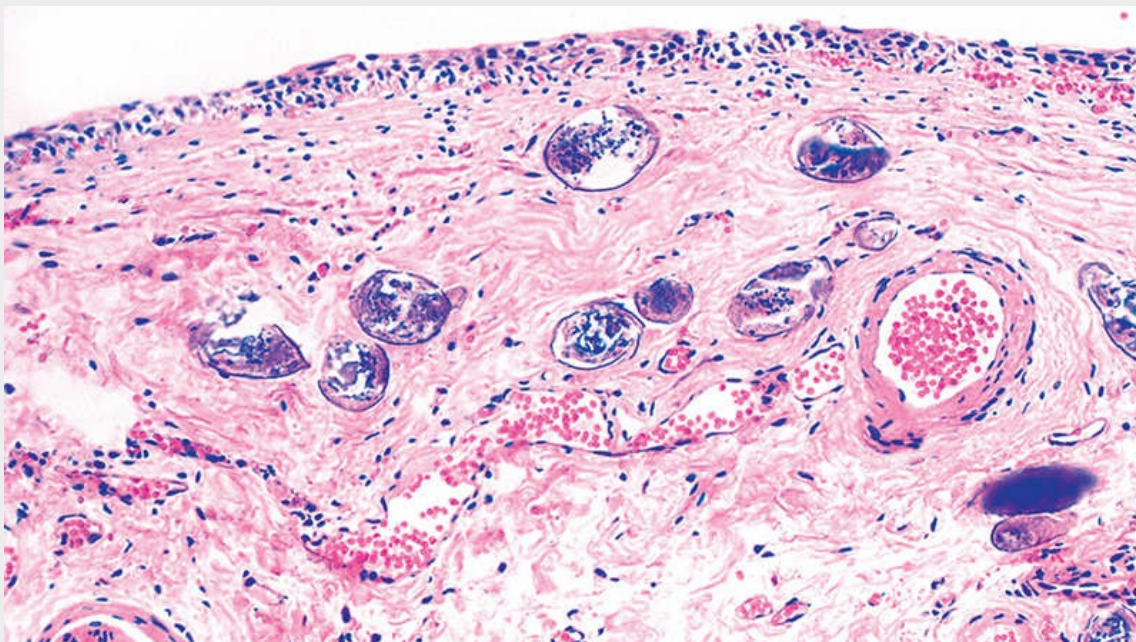



FIGURA 9.11 Infecção por *Schistosoma haematobium* da bexiga urinária com inúmeros ovos calcificados e cicatrização extensa.

Os padrões de reações teciduais descritos anteriormente são diretrizes úteis para análise das características microscópicas dos processos infecciosos, mas, na prática, deve-se lembrar que os diferentes tipos de reações do hospedeiro frequentemente ocorrem ao mesmo tempo. Por exemplo, o pulmão de um paciente com AIDS pode estar infectado pelo CMV, que causa alterações citolíticas, e, concomitantemente, por *Pneumocystis*, que desencadeia inflamação intersticial. Padrões semelhantes de inflamação também podem ser visualizados em respostas teciduais a agentes físicos ou químicos e em condições inflamatórias de causa desconhecida. Por fim, em indivíduos imunocomprometidos, a ausência de uma resposta inflamatória do hospedeiro frequentemente elimina algumas das pistas histopatológicas acerca da natureza possível do(s) microrganismo(s) infectante(s). Por causa do seu potencial para infecções mistas e/ou falta de resposta do hospedeiro, outros testes diagnósticos para a infecção, além do exame patológico, são essenciais para realização do diagnóstico definitivo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Infecções em Indivíduos com Imunodeficiências

Alterações herdadas ou adquiridas da imunidade (Cap. 5) frequentemente prejudicam apenas parte do sistema imune, deixando as pessoas afetadas suscetíveis a tipos específicos de infecções.

- Pacientes com deficiência de anticorpos, como na agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X, contraem infecções bacterianas graves por bactérias extracelulares e poucas infecções virais (rotavírus e enterovírus).
- Pacientes com distúrbios associados às células T são suscetíveis a infecções por patógenos intracelulares, especialmente vírus e alguns parasitos.
- Os pacientes com deficiências em componentes iniciais do sistema complemento são particularmente suscetíveis a infecções por bactérias encapsuladas, como *S. pneumoniae*, enquanto deficiências de componentes tardios do complemento estão associadas a infecções por *Neisseria*.
- Deficiências na função dos neutrófilos causam aumento das infecções por *S. aureus*, algumas bactérias gram-negativas e fungos.
- Indivíduos com deficiências hereditárias em componentes específicos da imunidade inata e adaptativa algumas vezes apresentam suscetibilidade seletiva a determinados tipos de infecções. Esses padrões revelam as funções essenciais de determinadas moléculas na mediação da imunidade protetora contra microrganismos específicos. Por exemplo, pacientes com mutações reduzindo a expressão de moléculas de sinalização de diversos TLRs são propensos a doenças bacterianas piogênicas, particularmente infecções por *S. pneumoniae*. O comprometimento das respostas associadas ao TLR3 estão associadas à encefalite por HSV na infância. Defeitos hereditários na imunidade por IL-17 (como mutações em STAT3, um fator de transcrição necessário para geração de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células Th17) estão associadas à candidíase mucocutânea crônica.

As imunodeficiências adquiridas apresentam várias causas diferentes, sendo a mais importante a infecção pelo HIV, que causa a AIDS (Cap. 5). O HIV infecta e mata linfócitos T auxiliares $CD4^+$, desencadeando uma imunossupressão profunda e múltiplos tipos de infecções. Outras causas de imunodeficiência adquirida incluem os processos infiltrativos que suprimem a função da medula óssea (p. ex., leucemia), os fármacos imunossupressores (como os utilizados para tratar certas doenças autoimunes) e o transplante de células-tronco hematopoéticas. As doenças de outros sistemas orgânicos que não o sistema imune também podem tornar os indivíduos suscetíveis às doenças causadas por microrganismos específicos. Pessoas com fibrose cística e comprometimento na eliminação respiratória comumente adquirem infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. A falta de função esplênica em pessoas com anemia falciforme as torna suscetíveis à infecção por bactérias encapsuladas, como *S. pneumoniae*. As queimaduras destroem a pele, removendo essa barreira contra microrganismos e permitindo a infecção por patógenos como *P. aeruginosa*. Por fim, a desnutrição prejudica as defesas imunes.

Morfologia

Pacientes com distúrbios relacionados com anticorpos, sistema complemento ou neutrófilos podem apresentar infecções bacterianas locais graves, que não provocam infiltrado neutrofílico significativo. Nesses pacientes, a identificação do microrganismo causador determinada por meio de cultura ou por colorações especiais pode não ter correlação com a histologia. Apesar de muitos efeitos virais citopáticos (p. ex., fusão ou inclusão celular) (Fig. 9.1) poderem ainda estar presentes, as infecções virais em hospedeiros imunocomprometidos podem não desencadear resposta inflamatória mononuclear esperada. Em pacientes com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

AIDS, que não possuem células T auxiliares e não podem desencadear respostas celulares normais, os organismos que normalmente causariam inflamação granulomatosa (p. ex., complexo *M. avium*) não são capazes de eliciar tal resposta (Fig. 9.12).

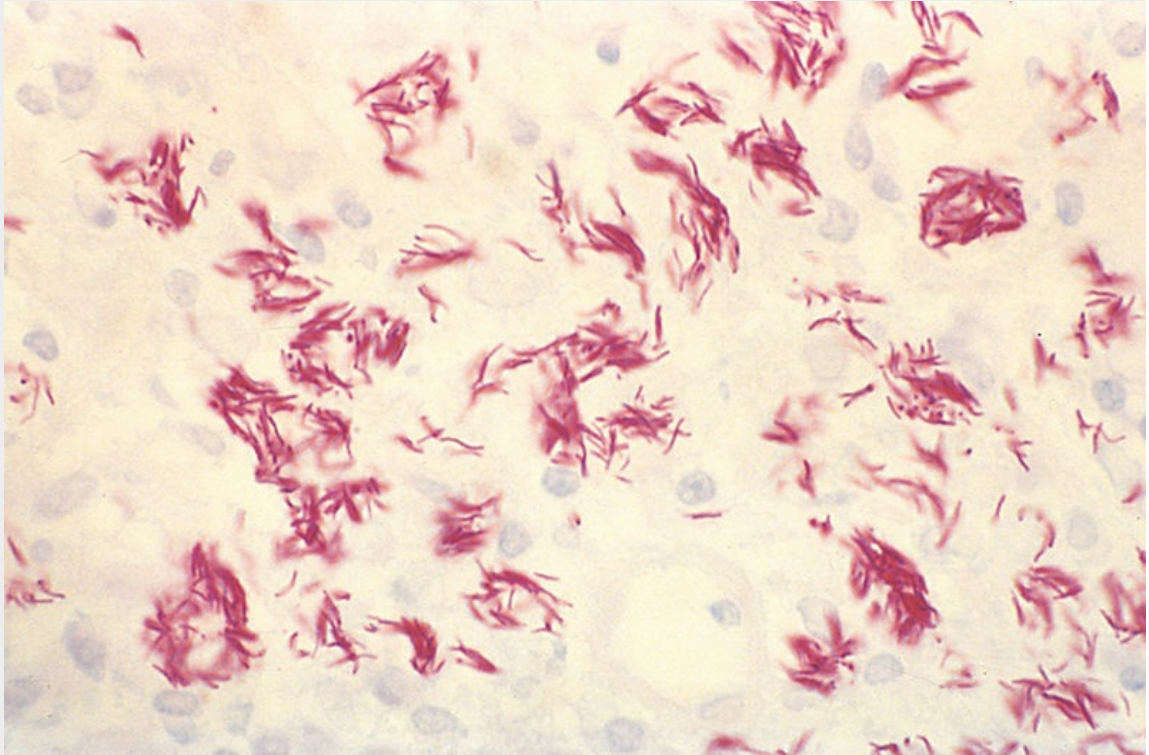



FIGURA 9.12 Na ausência de imunidade mediada por célula T adequada, as respostas granulomatosas do hospedeiro não ocorrem. Infecção por *Mycobacterium avium* em amostra de biópsia duodenal de paciente com AIDS, mostrando infecção intracelular massiva dos macrófagos por microrganismos álcool-ácido resistentes (filamentosos e de cor rosa na coloração de Ziehl-Neelsen). As bactérias intracelulares persistem e até proliferam no interior dos macrófagos, pois existem células T insuficientes para desencadear uma resposta granulomatosa. AIDS, síndrome da imunodeficiência adquirida. (Cortesia da Dra. Arlene Sharpe, Department of Microbiology and Immunology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Padrões de respostas do hospedeiro aos microrganismos

- Em indivíduos normais (imunocompetentes), os padrões de respostas do hospedeiro são razoavelmente estereotipados para diferentes classes de microrganismos; esses padrões de resposta podem ser utilizados para inferir possíveis organismos causadores.
- A inflamação supurativa aguda rica em neutrófilos é típica de infecções causadas por muitas bactérias (bactérias "piogênicas") e alguns fungos.
- Os infiltrados de células mononucleares são comuns em muitas infecções crônicas e algumas infecções virais agudas.
- A inflamação granulomatosa é a característica principal associada à infecção por *M. tuberculosis* e certos fungos.
- As lesões citopáticas e proliferativas são causadas por alguns vírus.
- A necrose é resultado de dano tecidual produzido pelas toxinas produzidas por microrganismos como *C. perfringens*.
- A inflamação crônica e a cicatrização representam a via final comum de muitas infecções.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, et al. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:490. [Uma revisão muito útil dos muitos métodos disponíveis para a detecção laboratorial de infecções fúngicas.]

Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*. 2014;346:954. [Excelente revisão sobre as interações entre o microbioma da pele e o sistema imune.]

Bennett E, Dolan R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett' s principles and practice of infectious diseases*. ed 8 Philadelphia: Elsevier Saunders.; 2014. [Abrangente referência sobre doenças infecciosas, incluindo seções muito boas sobre patogenia microbiana.]

Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and infl ammation. *Nat Rev Microbiol*. 2010;7:99. [Uma boa introdução à inflamação e à pirotecnia, incluindo o seu papel na resposta às infecções.].

Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13:42. [Uma revisão acessível e bem escrita para iniciantes.]

Buchan BW, Ledeboer NA. Emerging technologies for the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:783. [Uma revisão temporal sobre as tecnologias emergentes na microbiologia clínica.]

Cadwell K. The virome in host health and disease. *Immunity*. 2015;42:805. [Uma boa introdução desta área emergente, incluindo uma discussão sobre as interações entre o viroma e outros componentes do microbioma.]

Dantas G, Sommer MO, Degnan PH, et al. Experimental approaches for defining functional roles of microbes in the human gut. *Annu Rev Microbiol*. 2013;67:459. [Uma revisão cuidadosa e resumida dos métodos experimentais de pesquisa em microbiologia.]

Galán JE, Lara-Tejero M, Marlovits TC, et al. Bacterial type III secretion systems: specialized nanomachines for protein delivery into target cells. *Annu Rev Microbiol*. 2014;68:415. [Uma revisão da estrutura e do mecanismo dos sistemas de secreção tipo III.]

Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:871. [Inclui o significado da cápsula na patogênese e nas vacinas, bem como os métodos para a tipagem de cápsulas.]

Goo E, An JH, Kang Y, et al. Control of bacterial metabolism by quorum sensing. *Trends Microbiol*. 2015;23:567. [A revisão desta área de estudo emergente, com foco em bacilos Gram-negativos não entéricos.]

Hobley L, Harkins C, MacPhee CE, et al. Giving structure to the biofi lm matrix: an overview of individual strategies and emerging common themes. *FEMS Microbiol Rev*. 2015;39:649. [Abrangente revisão da estrutura do biofilme.]

Jorgensen JH, Pfaller MA. *Manual of clinical microbiology*. ed 11 Washington, DC: ASM Press; 2015. [Um livro abrangente de microbiologia clínica em nível avançado.]

Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2013;501:45. [Uma breve revisão dos príons e outras proteínas de autopropagação.]

Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta MC, et al. Effects of antibiotics on human microbiota

******ebook converter DEMO Watermarks*******

and subsequent disease. *Annu Rev Microbiol*. 2014;68:217. [Uma revisão temporal de como os antibióticos podem aumentar a vulnerabilidade a algumas doenças.]

Khabbaz RF, Moseley RR, Steiner RJ, et al. Challenges of infectious diseases in the USA. *Lancet*. 2014;384:53. [Uma revisão abrangente, mas breve, dos atuais desafios das doenças infecciosas nos Estados Unidos.]

Lagier JC, Edouard S, Pagnier I, et al. Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:208. [Uma revisão abrangente sobre a utilidade da cultura bacteriana.]

Mackey TK, Liang BA, Cuomo R, et al. Emerging and reemerging neglected tropical diseases: a review of key characteristics, risk factors, and the policy and innovation environment. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:949. [Uma revisão sobre os atuais desafios das doenças emergentes e negligenciadas em países em desenvolvimento.]

Nash AA, Dalziel RG, Fitzgerald JR. *Mims' pathogenesis of infectious disease*. ed 6 San Diego: Academic Press.; 2015. [Um texto clássico bem escrito e oportuno.]

Okumura CY, Nizet V. Subterfuge and sabotage: evasion of host innate defenses by invasive gram-positive bacterial pathogens. *Annu Rev Microbiol*. 2014;68:439. [Uma revisão muito boa sobre esta área complexa.]

Panchaud A, Stojanov M, Ammerdorffer A, et al. Emerging role of Zika virus in adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:659. [Revisão do papel emergente do vírus Zika em defeitos cerebrais congênitos.]

Safronetz D, Feldmann H, de Wit E. Birth and pathogenesis of rogue respiratory viruses. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:449. [Introduz revisão respiratória zoonótica, com ênfase na patogenia.]

Sommer F, Backhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:227. [Excelente introdução ao microbioma intestinal e o papel que desempenha no desenvolvimento da resposta imune.]

Wlodarska M, Johnston JC, Gardy JL, et al. A microbiological revolution meets an ancient disease: improving the management of tuberculosis with genomics. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:523. [Um bom exemplo da tendência importante de sequenciamento do genoma bacteriano inteiro em diagnósticos clínicos.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 10

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Vasos Sanguíneos

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As doenças vasculares são responsáveis por algumas das condições mais comuns e letais que afligem a humanidade. Embora a maioria das doenças vasculares clinicamente significativas seja causada por lesões arteriais, alterações patológicas venosas também podem causar danos. A doença vascular se desenvolve por meio de dois mecanismos principais:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Estreitamento* ou *obstrução completa* da luz do vaso, que pode ocorrer de forma progressiva (p. ex., por aterosclerose) ou aguda (p. ex., por trombose ou embolia).
- *Enfraquecimento* das paredes dos vasos, causando dilatação e/ou ruptura.

A seguir, iniciaremos apresentando uma visão geral da estrutura e função vascular, como suporte para a compreensão das doenças dos vasos sanguíneos discutidas mais adiante neste capítulo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Estrutura e função dos vasos sanguíneos

Os vasos sanguíneos são fundamentalmente constituídos por tubos compostos de células musculares lisas (CMLs) e matriz extracelular (MEC), com uma face luminal interna coberta por um revestimento contínuo de células endoteliais (CEs). No entanto, as quantidades relativas de CMLs e MEC, e as propriedades das CEs variam ao longo da estrutura vascular de acordo com a necessidade funcional (Fig. 10.1). Para acomodar o fluxo pulsátil e as pressões sanguíneas mais elevadas, as paredes *arteriais* são mais espessas do que as veias, sendo revestidas de forma reforçada por várias camadas de CMLs. À medida que as artérias se estreitam formando as *arteríolas*, a proporção da espessura da parede em relação ao diâmetro da luz aumenta, permitindo regulação mais precisa da pressão intravascular. As *veias*, por outro lado, são vasos compostos por paredes finas distensíveis com alta capacitância. Para facilitar a difusão máxima, os *capilares* são essencialmente revestidos por uma única camada de CEs que repousa sobre a membrana basal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

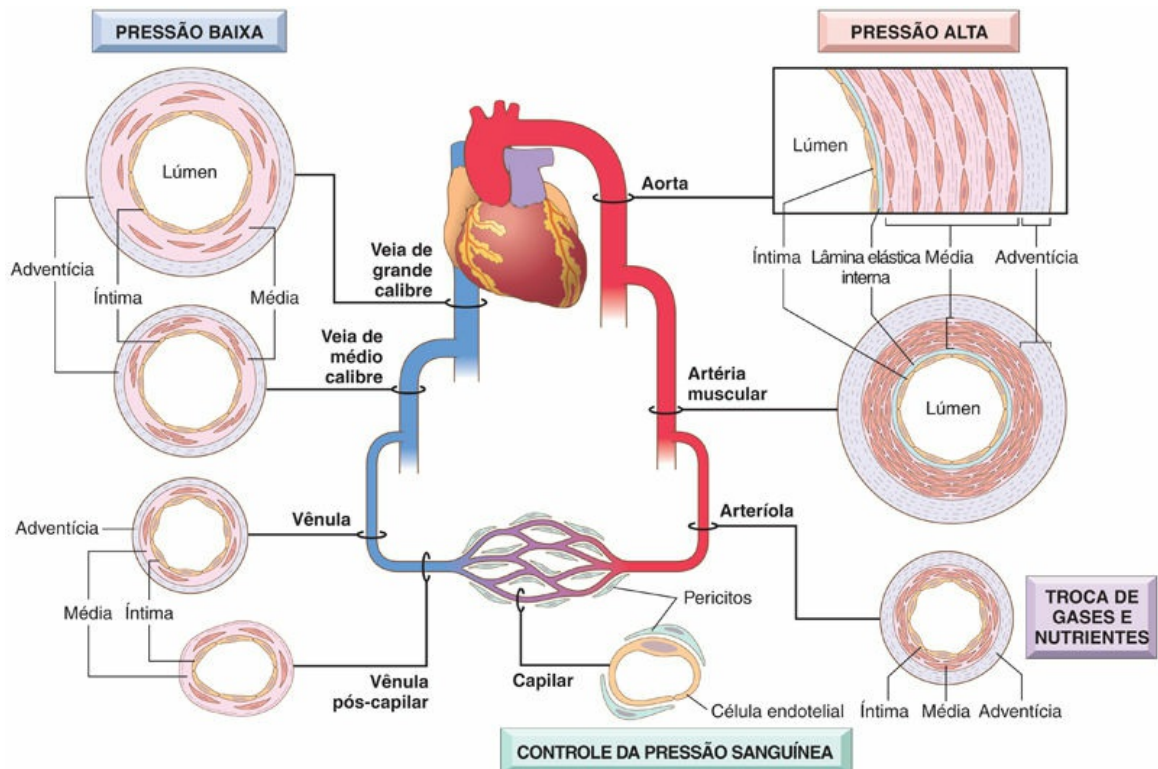



FIGURA 10.1 Especializações vasculares regionais. Embora todos os vasos apresentem os mesmos constituintes gerais, a espessura e a composição das várias camadas diferem em função das forças hemodinâmicas e das demandas teciduais.

Uma vez que os vários tipos de vasos apresentam características estruturais únicas, não é surpreendente que certas lesões envolvam caracteristicamente apenas regiões específicas da vasculatura. Por exemplo, a aterosclerose ocorre principalmente em artérias musculares maiores, enquanto a hipertensão afeta pequenas arteríolas, e formas específicas de vasculite envolvem seletivamente vasos de determinado calibre.

As paredes dos vasos estão organizadas em três camadas concêntricas distintas: *íntima*, *média* e *adventícia* (Fig. 10.1). Estas camadas estão presentes em todos os vasos, mas são mais aparentes em vasos de maior calibre, particularmente nas artérias. A íntima é constituída por uma monocamada de células endoteliais sobreposta à membrana basal, com mínima MEC subjacente. Ela é separada da camada média por uma membrana elástica densa chamada *lâmina elástica interna*. A média é composta predominantemente de CMLs e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

MEC, circundadas por tecido conjuntivo frouxo, fibras nervosas e vasos menores da adventícia. *Uma lâmina elástica externa* está presente em algumas artérias e define a transição entre a média e adventícia. A difusão de oxigênio e nutrientes do lúmen é adequada para suprir os vasos de paredes finas e as CMLs internas de todos os vasos. Em vasos de grande e médio calibres, entretanto, as pequenas arteríolas dentro da adventícia (denominadas *vasa vasorum* – literalmente, “*vasos dos vasos*”) nutrem a metade até dois terços exteriores da média.

Organização Vascular

Artérias são divididas em três tipos de acordo com seu tamanho e estrutura:

- *Artérias elásticas ou artérias de grande calibre* (p. ex., aorta, artérias vasculares, ilíacas e artérias pulmonares). Nesses vasos, as fibras elásticas se alternam com as CMLs ao longo da túnica média, que se expande durante a sístole (armazenando parte da energia de cada contração cardíaca) e contraem durante a diástole para impulsionar o sangue distalmente. À medida que a idade avança ou as doenças surgem, como o diabetes e a hipertensão, a elasticidade é perdida e os vasos tornam-se “tubos rígidos” que transmitem altas pressões arteriais aos órgãos distais, ou se tornam dilatados e tortuosos (*ectásicos*) e propensos a sofrer rupturas.
- *Artérias musculares ou artérias de médio calibre* (p. ex., artérias coronárias e renais). Nessas artérias, a média é composta principalmente por CMLs, com elastina limitada às lâminas elásticas interna e externa. As CMLs da média estão dispostas de forma circular ou em espiral ao redor do lúmen, e o fluxo sanguíneo regional é regulado pela contração (*vasoconstrição*) e relaxamento (*vasodilatação*) dessas células, controlado pelo sistema nervoso autônomo e fatores metabólicos locais (p. ex., acidose). As CEs também modulam o tônus das CMLs arteriais, liberando óxido nítrico (NO, causando

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vasodilatação) ou endotelina (causando vasoconstrição).

- *Pequenas artérias* (2 mm ou menos de diâmetro) e *arteríolas* (20 a 100 μm de diâmetro) situam-se no tecido conjuntivo dos órgãos. A túnica média nestes vasos é composta, em sua maior parte, por CMLs. A resistência ao fluxo sanguíneo é regulada nas arteríolas. À medida que a pressão diminui durante a passagem do sangue pelas arteríolas, a velocidade do fluxo sanguíneo é fortemente reduzida e o fluxo torna-se estável em vez de pulsátil. Como a resistência ao fluxo é inversamente proporcional à quarta potência do diâmetro (isto é, ao reduzir o diâmetro pela metade, aumenta-se a resistência em 16 vezes), pequenas alterações no tamanho do lúmen arteriolar exercem efeitos profundos na pressão arterial.

Os *capilares* apresentam diâmetros luminais ligeiramente menores que os eritrócitos (7 a 8 μm). Esses vasos são revestidos por células endoteliais e parcialmente circundados por células semelhantes às musculares lisas, chamadas *pericitos*. Coletivamente, os leitos capilares apresentam uma área transversal muito grande e uma baixa velocidade de fluxo sanguíneo. Por apresentarem paredes finas e fluxo lento, os capilares são idealmente adequados para a rápida troca de substâncias difusíveis entre o sangue e os tecidos. A rede capilar da maioria dos tecidos é necessariamente muito rica, porque a difusão de oxigênio e nutrientes não é eficaz em distâncias acima de 100 μm; os tecidos metabolicamente ativos (p. ex., o coração) apresentam maior densidade capilar.

As *veias* recebem sangue dos leitos capilares como vênulas pós-capilares, que se anastomosam para formar vênulas coletoras e veias progressivamente maiores. O extravasamento vascular (edema) e o exsudato leucocitário característicos da inflamação ocorrem preferencialmente nas vênulas pós-capilares (Cap. 3).

Em comparação com as artérias com mesmo nível de ramificação, as veias apresentam diâmetro e lúmen maiores e paredes mais finas com camadas menos distintas, o que constitui adaptações para as pressões baixas encontradas no lado venoso da circulação (Fig. 10.1). Assim, as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

veias são mais propensas à dilatação, compressão externa e penetração por tumores ou processos inflamatórios. Nas veias em que o sangue flui contra a gravidade (p. ex., nas extremidades inferiores), o refluxo é impedido por válvulas. Coletivamente, o sistema venoso apresenta uma *capacitância* enorme e normalmente contém aproximadamente dois terços do sangue.

Os *linfáticos* são canais de paredes finas, revestidos por endotélio, que drenam a linfa (água, eletrólitos, glicose, gordura, proteínas e células inflamatórias) do interstício dos tecidos, reconectando-se no final à corrente sanguínea via *ducto torácico*. Os linfáticos transportam fluidos intersticiais e células inflamatórias da periferia para os linfonodos, facilitando assim a apresentação do antígeno e a ativação celular nos tecidos linfonodais – e permitindo monitoramento contínuo de tecidos periféricos para infecção. No entanto, isso pode ser uma "faca de dois gumes", pois estes canais também podem disseminar doenças através do transporte de microrganismos ou células tumorais para locais distantes.

Células Endoteliais

O endotélio é uma camada contínua de células que reveste toda a árvore vascular que regula muitos aspectos da função do sangue e dos vasos sanguíneos (Tabela 10.1). As células endoteliais no seu estado basal (em repouso) mantêm uma interface, tecido-sangue, não trombogênica (Cap. 4); modulam a inflamação (Cap. 3) e influenciam o crescimento e o comportamento de outros tipos de células, particularmente as CMLs.

Tabela 10.1

Propriedades e Funções das Células Endoteliais

Propriedade/Função	Mediadores/Produtos
Manutenção da barreira de permeabilidade	
Elaboração de reguladores anticoagulantes, antitrombóticos e fibrinolíticos	Prostaciclina Trombomodulina Moléculas semelhantes à heparina Ativador de plasminogênio
Elaboração de moléculas protrombóticas	Fator de Von Willebrand

******ebook converter DEMO Watermarks*******

	Fator tecidual Inibidor do ativador de plasminogênio
Produção de matriz extracelular	Colágeno, proteoglicanos
Modulação do fluxo sanguíneo e da reatividade vascular	*Vasoconstritores*: endotelina, ECA *Vasodilatadores*: NO, prostaciclina
Regulação da inflamação e imunidade	IL-1, IL-6, quimiocinas Moléculas de adesão: VCAM-1, ICAM, E-selectina, P-selectina Antígenos de histocompatibilidade
Regulação do crescimento celular	*Estimuladores do crescimento*: PDGF, CSF, FGF *Inibidores do crescimento*: heparina, TGF-β
Oxidação do LDL	

ECA, enzima conversora da angiotensina; *CSF*, fator estimulador de colônia; *FGF*, fator de crescimento de fibroblasto; *ICAM*, molécula de adesão intercelular; *IL*, interleucina; *LDL*, lipoproteína de baixa densidade; *NO*, óxido nítrico; *PDGF*, fator de crescimento derivado de plaquetas; *TGF-β*, fator de transformação do crescimento β; *VCAM*, molécula de adesão celular-vascular.

Na maioria das regiões, as junções interendoteliais normalmente são impermeáveis. No entanto, essas junções se abrem sob influência do estresse hemodinâmico (p. ex., pressão sanguínea elevada) e/ou agentes vasoativos (p. ex., histamina na inflamação), inundando os tecidos adjacentes com eletrólitos e proteínas. A transcitose vacuolar também permite o movimento de grandes quantidades de solutos através do endotélio íntegro. Relevantes para processos patológicos, as células endoteliais também participam ativamente da exsudação de leucócitos durante o recrutamento de células inflamatórias (Cap. 3), e disfunções das CEs estão subjacentes ao desenvolvimento da aterosclerose (discutidas mais adiante).

Embora as células endoteliais compartilhem muitos atributos em toda a vasculatura, elas também exibem variabilidade fenotípica e adaptações dependendo do local anatômico e estímulo do ambiente local. Assim, as populações de CEs de diferentes partes da vasculatura (p. ex., vasos grandes *versus* capilares, ou artérias *versus* veias) apresentam programas transcricionais e comportamentos distintos. Fenestrações (orifícios) nas CEs que revestem os cordões de hepatócitos, glomérulos renais e plexo coroide são especializações que facilitam a filtração. Por outro lado, no sistema nervoso central, as células endoteliais – em conjunto com os astrócitos – criam uma *barreira hematoencefálica* impermeável.

A manutenção de um estado “normal” não trombogênico do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

revestimento de células endoteliais requer fluxo sanguíneo laminar, determinados fatores de crescimento (p. ex., fator de crescimento endotelial vascular [VEGF]) e adesão firme à membrana basal subjacente (Fig. 10.2). Traumas ou outras lesões que desnudam as células endoteliais da parede dos vasos sanguíneos facilitam o quadro de trombose e vasoconstrição. No entanto, as células endoteliais podem responder a vários estímulos fisiológicos ou patológicos por modularem suas funções comuns (constitutivas) ou por expressarem propriedades adquiridas (induzíveis) – processo chamado *ativação endotelial*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

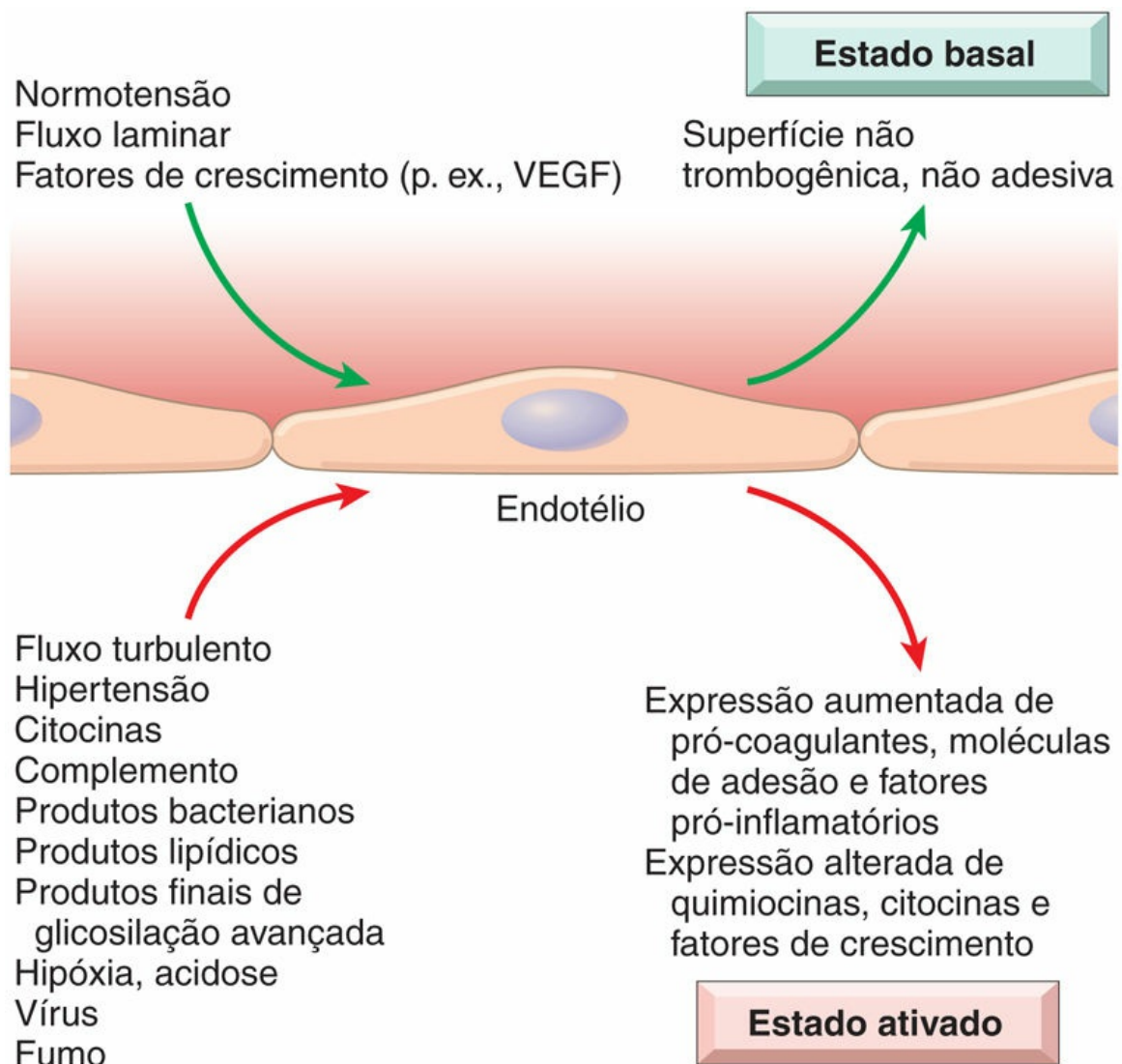



FIGURA 10.2 Estado basal e ativado das células endoteliais. Pressão arterial normal, fluxo laminar e níveis estáveis de fatores de crescimento promovem o estado basal da célula endotelial, que mantém superfície não trombótica e tônus vascular adequado do músculo liso. Lesão ou exposição a determinados mediadores resulta em ativação endotelial, estado no qual as células endoteliais possuem superfícies pró-coagulantes, adesivas e liberam fatores que promovem contração muscular e/ou proliferação e síntese da matriz.

Os indutores da ativação endotelial incluem produtos bacterianos, citocinas inflamatórias, tensões hemodinâmicas e produtos lipídicos (relevantes para a aterosclerose, discutidos mais adiante), produtos finais avançados da glicosilação (importantes na lesão vascular do diabetes), vírus, componentes do sistema complemento e vários outros danos metabólicos (p. ex., hipóxia) (Fig. 10.2). As células endoteliais ativadas sofrem alteração em sua forma, expressam moléculas de adesão e produzem citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, substâncias pró e anticoagulantes e outros produtos biologicamente ativos do hospedeiro – todos presumivelmente destinados a responder ao estímulo original.

Algumas dessas respostas são rápidas (ocorrem dentro de minutos), reversíveis e independentes da síntese de novas proteínas (p. ex., contração endotelial induzida por histamina); outras envolvem alterações gênicas e expressão de proteínas, e podem demorar dias para se desenvolver ou regredir. A exposição das células endoteliais a altos níveis de estímulos por períodos contínuos pode resultar em *disfunção endotelial*, caracterizada por comprometimento da vasodilatação dependente do endotélio, estados hipercoaguláveis e aumento da produção de radicais livres do oxigênio. A disfunção endotelial pode iniciar uma trombose, promover aterosclerose ou contribuir para a formação de lesões vasculares da hipertensão e do diabetes.

Células Musculares Lisas Vasculares

As células musculares lisas vasculares (CMLs) participam tanto do reparo vascular normal como de processos patológicos, como a aterosclerose. Quando estimuladas por vários fatores, as CMLs

******ebook converter DEMO Watermarks*******

podem:

- Proliferar
- Hiper-regular a produção de colágeno, elastina e de proteoglicanos da MEC
- Elaborar fatores de crescimento e citocinas

As CMLs também medeiam a vasoconstrição ou a vasodilatação que ocorre em resposta aos estímulos fisiológicos ou farmacológicos.

As atividades migratórias e proliferativas das células musculares lisas são reguladas por numerosos fatores. Entre os promotores mais importantes destacam-se o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), endotelina, trombina, fator de crescimento do fibroblasto e mediadores inflamatórios, como interferon γ (IFN-γ) e interleucina-1 (IL-1). Os fatores que mantêm o estado quiescente das CMLs incluem sulfato de heparan, NO e fator de transformação do crescimento α (TGF-α).

Resumo

Estrutura e função vascular

- Todos os vasos são revestidos por endotélio; embora todas as CEs compartilhem determinadas propriedades homeostáticas, as CEs de leitos vasculares específicos apresentam características especiais que permitem funções teciduais específicas (p. ex., CEs fenestradas nos glomérulos renais).
- A relação entre a quantidade de células musculares lisas e de matriz extracelular na parede dos vasos (p. ex., nas artérias, veias e capilares) varia de acordo com as demandas hemodinâmicas (p. ex., pressão, pulsatilidade) e necessidades funcionais.
- A função da CE é rigorosamente regulada tanto no estado basal

******ebook converter DEMO Watermarks*******

como no estado ativado. Vários estímulos fisiológicos e fisiopatológicos induzem ativação e disfunção endotelial que altera o fenótipo das CEs (p. ex., pró-coagulante *versus* anticoagulante, pró- inflamatório *versus* anti-inflamatório, não adesivo *versus* adesivo).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Anomalias Congênitas

Embora raramente sintomáticas, variantes anatômicas incomuns dos vasos sanguíneos podem causar complicações durante uma cirurgia, como pode ocorrer quando um vaso é lesado por estar em uma localização inesperada. Cirurgiões cardíacos e cardiologistas também devem estar familiarizados com as variantes da artéria coronária que podem ocorrer em até 1% a 5% dos pacientes. Dentre as outras anomalias vasculares congênitas, três merecem atenção adicional:

- *Aneurismas saculares* são dilatações arteriais, de parede delgada, em vasos cerebrais, classicamente localizados em pontos de ramificação ao redor do polígono de Willis, que ocorrem quando a camada média arterial está congenitamente enfraquecida, podendo se romper espontaneamente e causar hemorragia intracerebral fatal (Cap. 23).
- As *fístulas arteriovenosas* (AV) são conexões anormais entre artérias e veias sem um leito capilar intermediário. Ocorrem mais comumente como defeitos de desenvolvimento, mas também podem resultar da ruptura de aneurismas arteriais em veias adjacentes, de lesões penetrantes que perfuram artérias e veias ou de necrose inflamatória de vasos adjacentes. As fístulas AV podem ser criadas cirurgicamente para proporcionar acesso vascular para hemodiálise. Fístulas extensas podem causar insuficiência cardíaca por desviar grande volume de sangue da circulação arterial para a venosa.
- A *displasia fibromuscular* é um espessamento irregular focal das paredes das artérias musculares médias e grandes devido a uma combinação de hiperplasia da média e da íntima e fibrose. Pode se manifestar em qualquer idade, mas ocorre mais frequentemente em mulheres jovens. O espessamento focal da parede resulta em estenose luminal ou pode estar associado ao espasmo vascular que reduz o fluxo vascular. Nas artérias renais, pode levar à hipertensão renovascular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Entre os segmentos focais da parede espessada, a artéria apresenta frequentemente enfraquecimento da média e pode desenvolver dilatações vasculares nessas porções do vaso e, algumas vezes, ruptura.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Regulação da pressão arterial

A pressão arterial local e sistêmica deve ser mantida dentro de uma faixa estreita de variação para que a saúde seja preservada. A pressão sanguínea baixa (*hipotensão*) resulta em perfusão inadequada e disfunção dos órgãos e, algumas vezes, morte do tecido. Por outro lado, a pressão arterial elevada (*hipertensão*) causa danos nos vasos e nos órgãos terminais e é um dos principais fatores de risco para a aterosclerose (ver mais adiante).

A pressão arterial é uma função do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, ambas influenciadas por múltiplos fatores genéticos e ambientais (Fig. 10.3). A integração dos diversos sistemas garante a perfusão sistêmica adequada, apesar das diferenças de demanda regionais.

- *O débito cardíaco é uma função do volume sistólico e da frequência cardíaca*. O determinante mais importante do volume sistólico é a pressão de enchimento, que é regulada pela homeostase do sódio e seu efeito no volume sanguíneo. Tanto a frequência cardíaca quanto a contratilidade miocárdica (um segundo fator que afeta o volume sistólico) são reguladas pelos sistemas α- e β-adrenérgicos (além de seus efeitos sobre o tônus vascular).
- *A resistência periférica é regulada, predominantemente, no nível das arteríolas* por fatores neurais e humorais. O tônus vascular reflete um equilíbrio entre as ações de vasoconstritores (incluindo angiotensina II, catecolaminas e endotelina) e vasodilatadores (incluindo cininas, prostaglandinas e NO). A resistência vascular também exibe autorregulação, pela qual o aumento do fluxo sanguíneo induz vasoconstrição para proteger o tecido da hiperperfusão. Por fim, a pressão arterial é ajustada pelo pH do tecido e pela hipóxia, para se adaptar às demandas metabólicas locais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

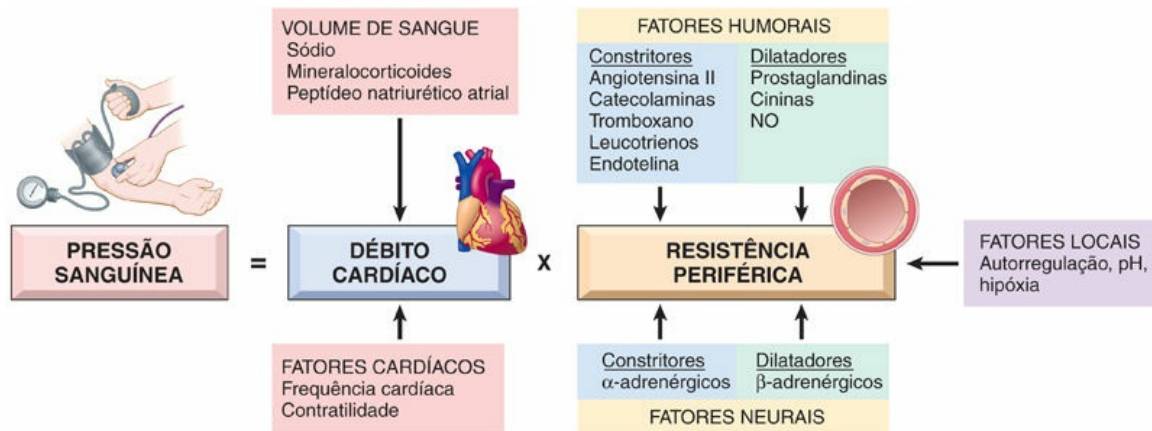



FIGURA 10.3 Regulação da pressão arterial.

Fatores liberados pelos rins, glândulas suprarrenais e pelo miocárdio interagem influenciando o tônus vascular e regulando o volume sanguíneo pelo ajuste do equilíbrio de sódio (Fig. 10.4). Diariamente, os rins filtram, em média, 170 litros de plasma contendo 23 moles de sal. Assim, em uma alimentação tradicional contendo 100 mEq de sódio, 99,5% do sal filtrado deve ser reabsorvido para manter o nível de sódio corporal total. Cerca de 98% do sódio filtrado é reabsorvido por vários transportadores constitutivamente ativos. Os outros 2% de sódio são recuperados pelo canal de sódio epitelial (ENaC), altamente regulado pela aldosterona, hormônio efetor liberado a jusante pelo sistema renina-angiotensina, via esta que determina o equilíbrio global de sódio.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

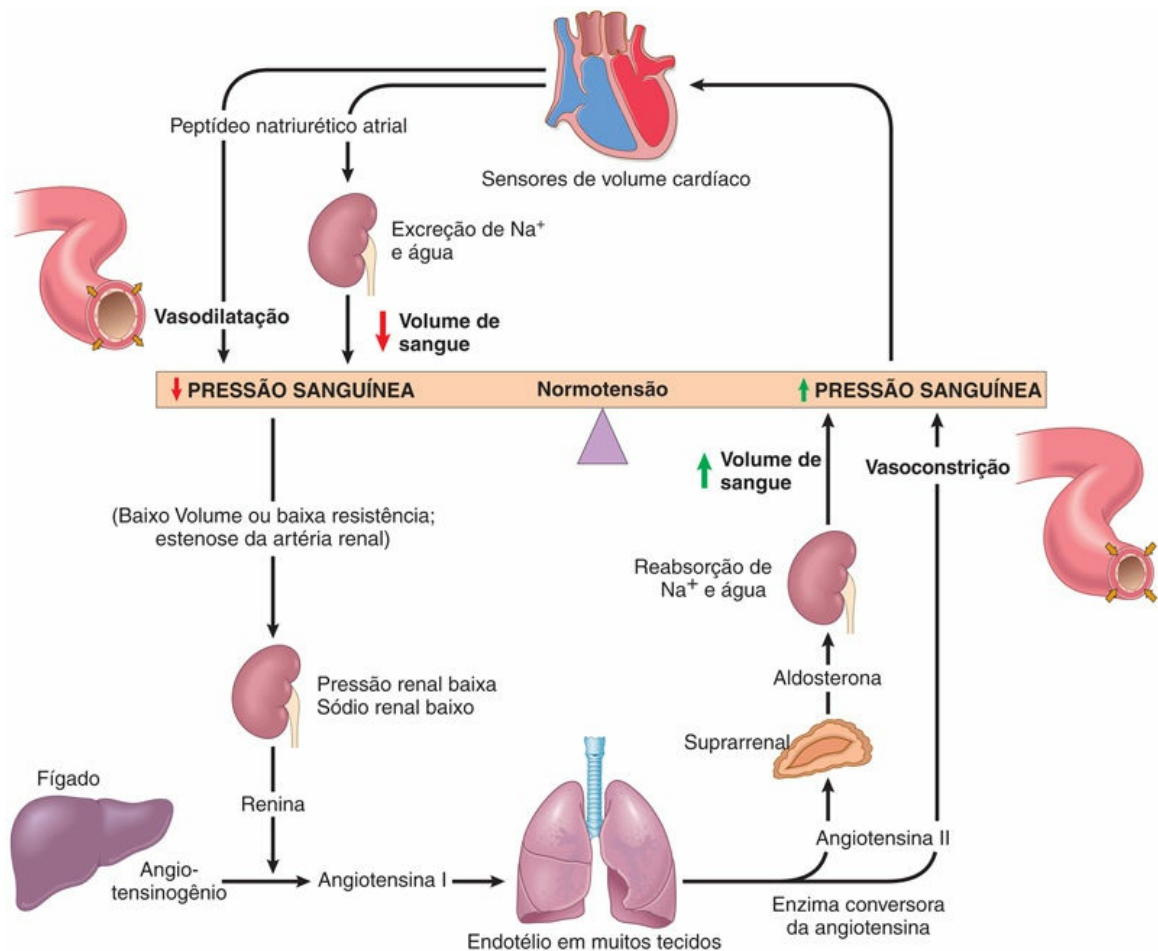



FIGURA 10.4 Inter-relação da renina, angiotensina, aldosterona e peptídeo natriurético atrial na regulação da pressão arterial (ver o texto).

Os rins influenciam a resistência periférica e a excreção/retenção de sódio principalmente através do sistema renina-angiotensina. Os rins e o coração contêm células que detectam alterações na pressão e/ou no volume de sangue. Em resposta, essas células liberam vários reguladores importantes que agem em conjunto para manter a pressão arterial normal:

- A *renina* é uma enzima proteolítica produzida por células renais justaglomerulares – células mioepiteliais que revestem as arteríolas aferentes glomerulares. A renina é liberada em resposta à baixa pressão arterial nas arteríolas aferentes, níveis elevados de catecolaminas circulantes ou níveis baixos de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sódio nos túbulos contorcidos distais renais. Este último ocorre quando a *taxa de filtração glomerular* diminui significativamente (p. ex., diminuição do débito cardíaco), por causa da alta fração de sódio filtrado sendo reabsorvido nos túbulos proximais.

- *Angiotensina.* A renina cliva *o angiotensinogênio plasmático* em angiotensina I, que é convertida em *angiotensina II* pela enzima conversora de angiotensina (ECA) na periferia. A angiotensina II eleva a pressão arterial (1) pela indução da contração das CMLs vasculares, (2) pela estimulação da secreção de aldosterona pela glândula suprarrenal e (3) pelo aumento da reabsorção tubular do sódio.
- *Vasodilatadores.* Os rins também produzem várias substâncias relaxantes vasculares (incluindo prostaglandinas e NO), *que presumivelmente contrabalanceiam os efeitos vasopressores da angiotensina*.
- *Aldosterona.* A aldosterona da suprarrenal eleva a pressão arterial por apresentar efeito no volume sanguíneo; a aldosterona aumenta a reabsorção de sódio (e, consequentemente, de água) nos túbulos contorcidos distais e túbulos coletores, ao mesmo tempo favorecendo a excreção de potássio na urina.
- *Peptídeos natriuréticos.* Os peptídeos natriuréticos *miocárdicos* são secretados pelo miocárdio atrial e ventricular em resposta à expansão do volume; eles inibem a reabsorção de sódio nos túbulos renais distais e, assim, causam excreção de sódio e diurese. Esses peptídeos também induzem vasodilatação sistêmica.

Resumo

Regulação da pressão arterial

- A pressão arterial é determinada pela resistência vascular e pelo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

débito cardíaco.

- A resistência vascular é regulada no nível das arteríolas, influenciada por fatores neurais e hormonais.
- O débito cardíaco é determinado pela frequência cardíaca e pelo volume sistólico, sendo o último influenciado significativamente pelo volume sanguíneo. O volume sanguíneo, por sua vez, é regulado principalmente pela excreção e pela reabsorção de sódio.
- A renina, o principal regulador da pressão sanguínea, é secretada pelos rins em resposta à diminuição da pressão arterial nas arteríolas aferentes. Por sua vez, a renina cliva o angiotensinogênio em angiotensina I; o catabolismo periférico subsequente produz angiotensina II, que regula a pressão arterial aumentando o tônus das CMLs vasculares e pela secreção de aldosterona pela suprarrenal, o que, consequentemente, aumenta a reabsorção renal de sódio.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença hipertensiva

A hipertensão é um grande problema de saúde no mundo desenvolvido. Embora, ocasionalmente, se manifeste de forma aguda agressiva, a pressão arterial elevada é tipicamente assintomática durante muitos anos. Esta condição insidiosa foi chamada *hipertensão essencial*, assim denominada porque o aumento gradual na pressão arterial, associado à idade, foi considerado "essencial" para a perfusão normal de órgãos internos, como o cérebro. No entanto, esse aumento não é nem essencial nem benigno; além de aumentar o risco de acidente vascular encefálico e cardiopatia coronariana aterosclerótica, a hipertensão pode causar hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca (*cardiopatia hipertensiva*; ver o Capítulo 11), dissecção da aorta, demência multi-infartos[*] e insuficiência renal. Embora as vias moleculares da regulação da pressão arterial sejam razoavelmente bem compreendidas, os mecanismos que levam à hipertensão na grande maioria dos indivíduos afetados permanecem desconhecidos. A teoria aceita que a **"hipertensão essencial" resulta da interação de vários polimorfismos genéticos (que individualmente podem ser inconsequentes) e fatores ambientais, que conspiram para aumentar o volume sanguíneo e/ou a resistência periférica.**

Epidemiologia da Hipertensão

Assim como o peso e a estatura, a pressão arterial é uma variável continuamente atribuída; no entanto, as consequências prejudiciais aumentam gradativamente à medida que a pressão se eleva, e não existe limiar rigidamente confiável e seguro. Todavia, **na prática clínica, utiliza-se como um ponto de corte para o diagnóstico da hipertensão, a pressão diastólica mantida acima de 90 mmHg ou a sistólica sustentada acima de 140 mmHg, sendo associadas ao maior risco de aterosclerose.** Por meio desse critério, aproximadamente 25% dos indivíduos na população geralmente são hipertensos. No entanto, sabe-se que esses valores de corte são um tanto arbitrários e, em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pacientes com outros fatores de risco cardiovasculares (p. ex., diabetes), são aplicados limiares inferiores.

A prevalência dos efeitos patológicos ocasionados pela elevação da pressão arterial é maior em pacientes com idade mais avançada e em afro-americanos. Sem tratamento adequado, cerca de 50% dos hipertensos morrem devido à doença cardíaca isquêmica (DCI) ou à insuficiência cardíaca congestiva, e um terço por acidente vascular encefálico. A diminuição da pressão arterial reduz drasticamente a incidência e as sequelas clínicas (incluindo a morte) de todas as formas de doenças relacionadas com a hipertensão. Com efeito, o tratamento da hipertensão assintomática constitui um dos poucos em que a "medicina preventiva" tem demonstrado grande influência benéfica para a saúde.

Apenas uma pequena porcentagem (aproximadamente 5%) dos pacientes hipertensos apresenta elevação da pressão arterial brusca que, se não tratada, pode levar à morte dentro de 1 ou 2 anos. Essa *hipertensão maligna* geralmente é grave (p. ex., pressão sistólica acima de 200 mmHg ou pressão diastólica superior a 120 mmHg) e está associada à insuficiência renal e hemorragia da retina, com ou sem papiledema. Ela pode surgir espontaneamente (*de novo*), mas comumente evolui a partir de uma hipertensão benigna preexistente.

Patogenia

A hipertensão pode ser primária (idiopática) ou, menos comumente, secundária a uma condição subjacente identificável. Em cerca de 95% dos casos, a hipertensão é idiopática ou "essencial". A maioria restante dos casos (hipertensão secundária) deve-se a doença renal primária, estreitamento da artéria renal (hipertensão renovascular) ou distúrbios suprarrenais (Tabela 10.2). A hipertensão essencial é compatível com uma vida longa, a menos que a ocorrência de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico ou outra complicação posterior sobrevenha. O prognóstico da hipertensão secundária depende do tratamento adequado da causa subjacente. Vários distúrbios de único gene, relativamente raros, causam hipertensão (e hipotensão) por afetarem a reabsorção renal de sódio. Tais disfunções

******ebook converter DEMO Watermarks*******

incluem:

- *Defeitos genéticos em enzimas envolvidas no metabolismo da aldosterona* (p. ex., aldosterona sintase, 11β-hidroxilase, 17α-hidroxilase), causando aumento da secreção de aldosterona, aumento da reabsorção de sal e água e expansão do volume plasmático.
- *Mutações proteicas que afetam a reabsorção de sódio* (como na *síndrome de Liddle*, que é causada por mutações que impedem a degradação normal do canal de sódio ENaC, levando ao aumento da reabsorção tubular distal de sódio).

Tabela 10.2

Tipos e Causas de Hipertensão (Sistólica e Diastólica)

Hipertensão Essencial

Responsável por 90% a 95% de todos os casos

Hipertensão Secundária

Renal

Glomerulonefrite aguda
Doença renal crônica
Doença policística
Estenose da artéria renal
Vasculite renal
Tumores produtores de renina

Endócrina

Hiperfunção adrenocortical (síndrome de Cushing, aldosteronismo primário, hiperplasia suprarrenal congênita, ingestão de alcaçuz)
Hormônios exógenos (glicocorticoides, estrogênio [incluindo o induzido pela gravidez ou por contraceptivos orais], simpatomiméticos, alimentos contendo tiramina e inibidores da monoamina oxidase)
Feocromocitoma
Acromegalia
Hipotireoidismo (mixedema)
Hipertireoidismo (tireotoxicose)
Induzida pela gravidez (pré-eclâmpsia)

Cardiovascular

Coarctação da aorta
Poliarterite nodosa
Aumento do volume intravascular
Aumento do débito cardíaco
Rigidez da aorta

Neurológica

Psicogênico

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Aumento da pressão intracraniana
Apneia do sono
Estresse agudo, incluindo cirurgia

Mecanismos da Hipertensão Essencial

Embora os estímulos desencadeadores sejam desconhecidos, acredita-se que alterações no controle renal de sódio e elevação da resistência vascular contribuam para a hipertensão essencial.

- *A redução da excreção renal de sódio* na presença de pressão arterial normal, provavelmente, é a principal característica patogênica; de fato, é o fator etiológico mais comum para as formas de hipertensão arterial. Por outro lado, a diminuição da excreção de sódio eleva o volume de líquido e o débito cardíaco, contribuindo para a elevação da pressão arterial (Fig. 10.3). Com a elevação da pressão arterial, os rins excretam sódio adicional. Dessa forma, um novo estado de excreção constante de sódio é alcançado, mas às custas da alta pressão arterial.
- *O aumento da resistência vascular pode resultar da vasoconstrição ou alterações estruturais na parede dos vasos*. Estes não são necessariamente fatores independentes como a vasoconstrição crônica, que pode resultar no espessamento permanente da parede dos vasos afetados.
- *Fatores genéticos* desempenham importante papel na determinação da pressão arterial, conforme demonstrado pelo agrupamento familiar e pelos estudos de hipertensão de gêmeos monozigóticos e dizigóticos. Em uma pequena proporção de casos, a hipertensão tem sido associada a polimorfismos específicos do angiotensinogênio e de variantes do receptor da angiotensina ll; polimorfismos no sistema renina-angiotensina também podem contribuir para o conhecimento das diferenças raciais relacionadas com a regulação da pressão arterial. Genes de suscetibilidade para hipertensão essencial na população ainda são desconhecidos,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mas provavelmente incluem os controladores do equilíbrio renal de sódio, a produção de pressores endógenos e o crescimento (proliferação) das células musculares lisas.
- *Fatores ambientais* como estresse, obesidade, tabagismo, falta de atividade física e alto consumo de sal modificam o impacto dos determinantes genéticos. Evidências da relação entre a ingestão de sódio pela alimentação e a prevalência da hipertensão em diferentes grupos de indivíduos são particularmente fortes.

Morfologia

A hipertensão não apenas acelera a aterogênese, mas também provoca alterações degenerativas nas paredes das artérias de médio e grande calibre, o que pode ocasionar dissecção da aorta e hemorragia cerebrovascular. Três formas de doenças de pequenos vasos estão relacionadas com a hipertensão (Fig. 10.5):

- A **arteriolosclerose hialina** está associada à hipertensão benigna. Caracteriza-se por apresentar espessamento hialino róseo, homogêneo, da parede arteriolar, com perda de detalhes estruturais subjacentes e estreitamento luminal (Fig. 10.5A). Essas lesões originam-se do extravasamento de componentes plasmáticos através das células endoteliais lesadas dentro dos vasos e do aumento da produção de MEC pelas células musculares lisas em resposta ao estresse hemodinâmico crônico. Nos rins, o estreitamento arteriolar causado pela arteriosclerose hialina causa comprometimento vascular difuso e **nefrosclerose** (cicatrizes glomerulares). Apesar de os vasos de pacientes idosos (normotensos ou hipertensos) exibirem as mesmas alterações da arteriolosclerose hialina, elas são mais graves e generalizadas em pacientes com hipertensão. As mesmas lesões também são comuns na microangiopatia diabética; nesse distúrbio, a etiologia subjacente é a disfunção das células endoteliais associadas à hiperglicemia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A **arteriolosclerose hiperplásica** é mais comum na hipertensão grave. Os vasos exibem “lesões em casca de cebola”, representadas por espessamentos laminares e concêntricos nas paredes arteriais, e estreitamento luminal (Fig. 10.5B). As laminações consistem em células musculares lisas com membranas basais espessadas e reduplicadas. Na hipertensão maligna, essas alterações são acompanhadas por depósito fibrinoide e necrose na parede dos vasos (**arteriolite necrosante**), que são particularmente proeminentes nos rins.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

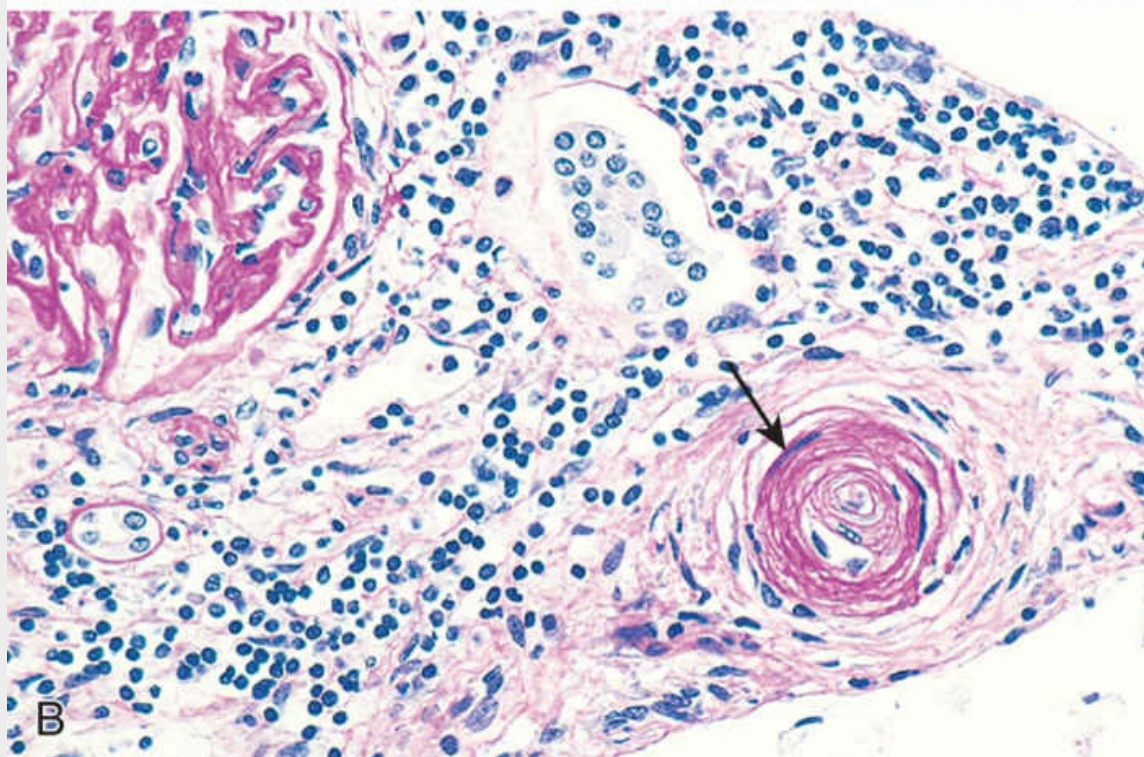
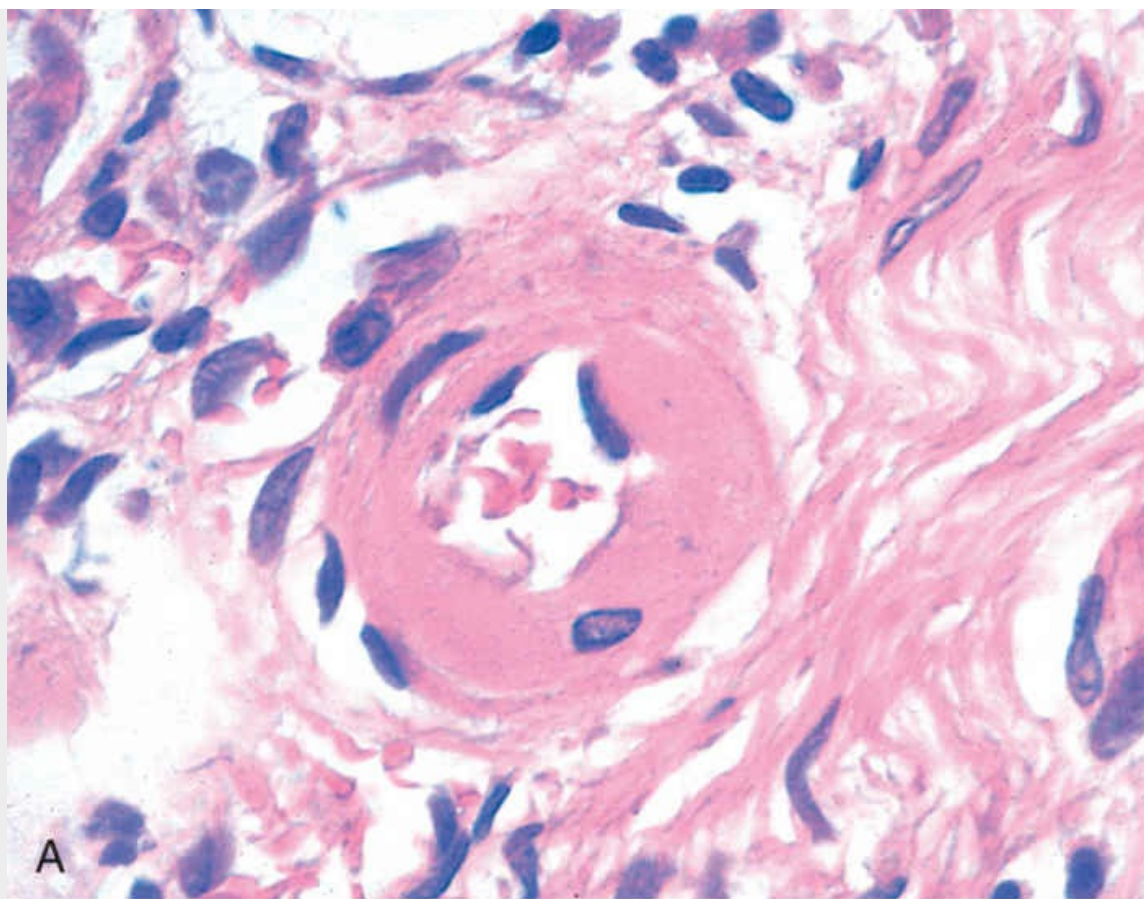



FIGURA 10.5 Doença vascular hipertensiva**.** (A) Arteriolosclerose

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hialina. A parede arteriolar fica espessada devido ao aumento de deposição de material proteináceo amorfo (hialinizado) e com estreitamento luminal acentuado. (B) Arteriolosclerose hiperplásica (em "casca de cebola") (*seta*) causando obliteração luminal (coloração com ácido periódico de Schiff). (B. Cortesia de Helmut Rennke, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Resumo

Hipertensão

- A hipertensão é o distúrbio mais comum, afeta cerca de 25% da população e constitui o principal fator de risco para aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal.
- A hipertensão pode ser primária (idiopática) ou, menos comumente, secundária a uma condição subjacente identificável. Em quase 95% dos casos, a hipertensão é idiopática ou "essencial". Os demais casos (hipertensão secundária) devem-se à doença renal primária, estreitamento da artéria renal (hipertensão renovascular) ou distúrbios suprarrenais.
- A hipertensão essencial representa 95% dos casos e é um transtorno complexo, multifatorial, que envolve fatores ambientais e polimorfismos genéticos que podem influenciar a reabsorção do sódio, as vias da aldosterona, o sistema nervoso adrenérgico e o sistema renina-angiotensina.
- A hipertensão ocasionalmente é causada por distúrbio de um único gene ou secundário a doenças das artérias renais, dos rins, das glândulas suprarrenais ou de outros órgãos endócrinos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resposta da parede dos vasos à lesão

A lesão à parede do vaso e – particularmente das CEs – é a base fundamental para a grande maioria dos distúrbios vasculares. Esses estímulos prejudiciais podem ser bioquímicos, imunológicos ou hemodinâmicos. A função integrada das CEs – e das CMLs subjacentes – é crítica para que a vasculatura responda a vários estímulos. Tais respostas podem ser adaptativas ou causar lesões patológicas. Assim, a lesão ou a disfunção do endotélio (como discutido anteriormente) contribuem para uma série de processos patológicos que incluem trombose, aterosclerose e lesões vasculares hipertensivas. A proliferação das CMLs e a síntese da matriz podem auxiliar o reparo dos danos de uma parede do vaso, mas também pode levar à oclusão luminal.

Espessamento da Íntima: Resposta Estereotipada à Lesão Vascular

A lesão vascular que causa perda ou disfunção das células endoteliais estimula o crescimento das CMLs, síntese de MEC e espessamento da parede vascular. A cicatrização dos vasos lesados envolve a migração de CMLs ou de células precursoras das CMLs para a camada íntima. Assim, essas células proliferam e sintetizam MEC da mesma forma que os fibroblastos preenchem uma ferida em outra parte do corpo (Fig. 10.6), formando uma neoíntima que tipicamente é coberta por uma camada intacta de células endoteliais. A formação da neoíntima ocorre como resposta a qualquer forma de dano ou disfunção vascular, incluindo infecção, inflamação, lesão imune, trauma físico (p. ex., cateter balão ou hipertensão) ou exposição tóxica (p. ex., lipídeos oxidados ou fumaça de cigarro). Assim, o espessamento da íntima é uma resposta estereotipada da parede do vaso a qualquer agressão.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

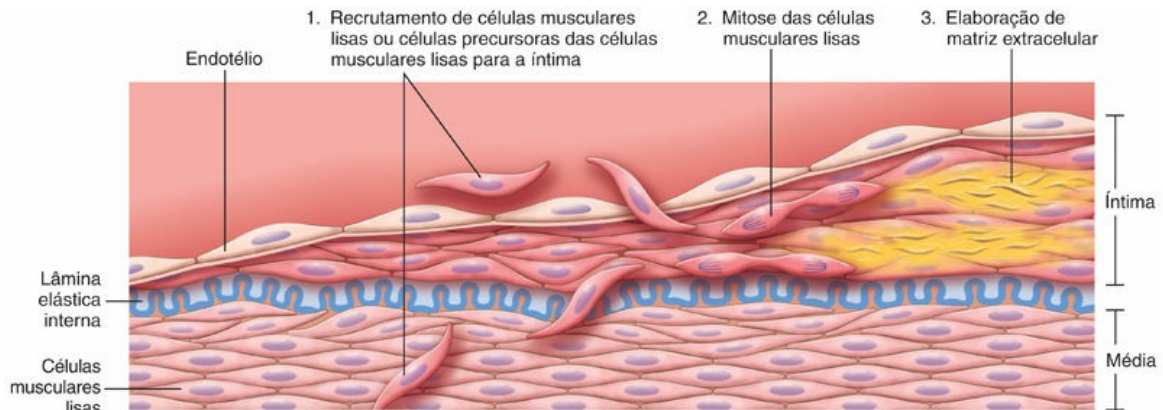



FIGURA 10.6 Resposta prototípica à lesão vascular. Figura esquemática do espessamento da íntima, enfatizando a migração e a proliferação das células musculares lisas associadas à síntese de matriz extracelular. As células musculares lisas da íntima podem se originar da média subjacente ou podem ser recrutadas a partir de precursores circulantes; essas células são exibidas com uma coloração diferente das células musculares lisas da média para enfatizar seu fenótipo distinto.

É necessário enfatizar que o fenótipo das células musculares lisas da neoíntima é diferente das células musculares lisas da camada média. Assim, as CMLs da neoíntima não são contráteis como as CMLs da média, mas apresentam capacidade de se dividir, bem como capacidade sintética consideravelmente maior do que a sua contraparte na camada média. Embora anteriormente se acreditasse que as células da neoíntima se originassem exclusivamente das CMLs desdiferenciadas da camada média, pelo menos um subconjunto deriva-se de células precursoras circulantes. A atividade migratória, proliferativa e sintética das CMLs da íntima é regulada por fatores de crescimento e citocinas produzidas por plaquetas, CEs e macrófagos, bem como por fatores de coagulação e complemento ativados (como discutido anteriormente).

Com restauração e/ou normalização da camada endotelial, as CMLs da íntima podem retornar a um estado não proliferativo, mas não antes que a resposta de cicatrização tenha produzido o espessamento da íntima. Com lesões persistentes ou recorrentes, pode ocorrer espessamento adicional que leva à estenose de vasos sanguíneos pequenos e médios (p. ex., na *aterosclerose*, discutida mais adiante).* Como nota final, também é importante reconhecer que o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

espessamento contínuo e gradual da íntima parece ser uma parte do “envelhecimento normal”. Felizmente, essa alteração da íntima relacionada com a idade normalmente não apresenta nenhuma consequência, em parte porque a remodelação compensatória externa da parede dos vasos resulta em pequena alteração real no diâmetro luminal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Arteriosclerose

Arteriosclerose significa, literalmente, "endurecimento das artérias"; constituindo um termo genérico que reflete espessamento e perda da elasticidade da parede arterial. São reconhecidos quatro padrões distintos, cada um com diferentes consequências clínicas e patológicas:

- A *arteriolosclerose* afeta arteríolas e pequenas artérias e pode causar lesão isquêmica distal. Duas variantes da arteriolosclerose, hialina e hiperplásica, foram descritas anteriormente relacionadas com a hipertensão.
- A *esclerose medial de Mönckeberg*[*] caracteriza-se por depósitos calcificados em artérias musculares, geralmente centrados sobre a lâmina elástica interna e tipicamente em pessoas acima dos 50 anos. As lesões não invadem o lúmen dos vasos e, comumente, não apresentam manifestação clínica significativa.
- A *hiperplasia fibromuscular da íntima*[*] é um processo não aterosclerótico que ocorre em artérias musculares maiores que as arteríolas. Esta é predominantemente uma lesão rica em CMLs e MEC conduzida pela inflamação (como na arterite cicatrizada ou arteriopatia associada ao transplante, ver o Capítulo 11), ou por lesão mecânica (p. ex., associada a *stents* ou angioplastia por balão, ver mais adiante). Tal resposta cicatricial pode causar estenose substancial do vaso; de fato, esta hiperplasia da íntima está subjacente à reestenose *intra-stent* e é a principal limitação de longo prazo dos transplantes de órgãos sólidos.
- A *aterosclerose*, do radical das palavras gregas para "papa" e "endurecimento", é o padrão mais frequente e clinicamente mais importante, e será discutido na próxima seção.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Aterosclerose

A aterosclerose é caracterizada por lesões na íntima chamadas *ateromas* **(ou** *placas ateromatosas* **ou** *ateroscleróticas***) que avançam sobre o lúmen vascular e podem se romper causando oclusão súbita.** A aterosclerose é a base da patogenia das doenças vasculares coronárias, cerebrais e periféricas, e causa mais morbidade e mortalidade (aproximadamente metade de todas as mortes) no mundo ocidental do que qualquer outra doença. As placas ateromatosas são lesões elevadas compostas por um centro lipídico friável (grumoso) (formado principalmente por ésteres de colesterol e colesterol, com debris celulares) e recobertas por uma capa fibrosa (Fig. 10.7). À medida que aumentam, as placas ateroscleróticas podem obstruir mecanicamente o lúmen vascular, levando à estenose. Contudo, e mais preocupante, as placas ateroscleróticas também são propensas à ruptura, um evento que pode resultar em trombose e oclusão súbita do vaso. O espessamento das lesões na íntima também pode ser suficiente para impedir a perfusão da camada média subjacente, que pode ficar enfraquecida pela isquemia e por alterações na MEC causada por inflamação subsequente. Em conjunto, esses dois fatores enfraquecem a camada média, estabelecendo o cenário para a formação de aneurismas.

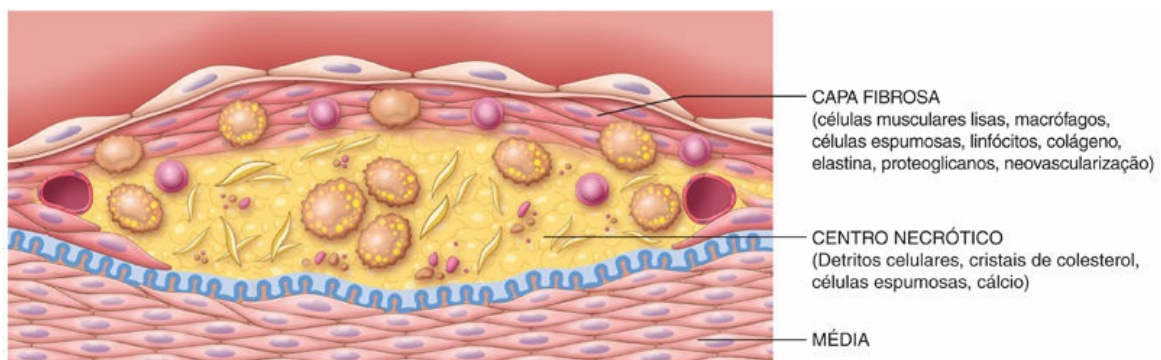



FIGURA 10.7 Estrutura básica de uma placa ateromatosa.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Com o melhor tratamento das doenças infecciosas e maior acesso aos hábitos alimentares ocidentais, a aterosclerose também está se tornando cada vez mais prevalente nos países em desenvolvimento. Como a doença das artérias coronarianas é uma importante manifestação da aterosclerose, dados epidemiológicos relacionados com a mortalidade geralmente refletem as mortes causadas por doença cardíaca isquêmica (IHD) (Cap. 11). De fato, o infarto do miocárdio é responsável por aproximadamente um quarto de todo os óbitos nos Estados Unidos.

Epidemiologia da Aterosclerose

A aterosclerose é praticamente ubíqua entre a maioria das nações desenvolvidas, e sua prevalência está aumentando a um ritmo alarmante nos países em desenvolvimento. A taxa de mortalidade por IHD nos Estados Unidos está entre as mais elevadas do mundo, aproximadamente cinco vezes maior do que no Japão. Todavia, a IHD está aumentando no Japão; atualmente, é a segunda principal causa de morte no país. Além disso, os emigrantes japoneses que chegam aos Estados Unidos e adotam o estilo de vida americano e os hábitos alimentares adquirem o mesmo risco para a aterosclerose que a população nativa nos Estados Unidos, enfatizando o importante papel etiológico dos fatores ambientais.

A prevalência e a gravidade da aterosclerose e da IHD foram correlacionadas a numerosos fatores de risco em diversas análises prospectivas, incluindo o estudo de referência *Framingham Heart Study*; alguns destes fatores de risco são constitucionais (e, portanto, menos controláveis), mas outros são adquiridos ou estão relacionados com comportamentos modificáveis (Tabela 10.3). *Esses fatores de risco apresentam efeitos multiplicativos significativos*. Dessa forma, a presença de dois fatores de risco aumenta a chance de infarto do miocárdio em aproximadamente quatro vezes, e a presença de três deles (p. ex., hiperlipidemia, hipertensão e tabagismo) aumenta em sete vezes (Fig. 10.8).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tabela 10.3

Principais Fatores de Risco para Aterosclerose

Não Modificáveis (Constitucionais)

Anormalidades genéticas

Histórico familiar

Avanço da idade

Gênero masculino

Modificáveis

Hiperlipidemia

Hipertensão

Tabagismo

Diabetes

Inflamação

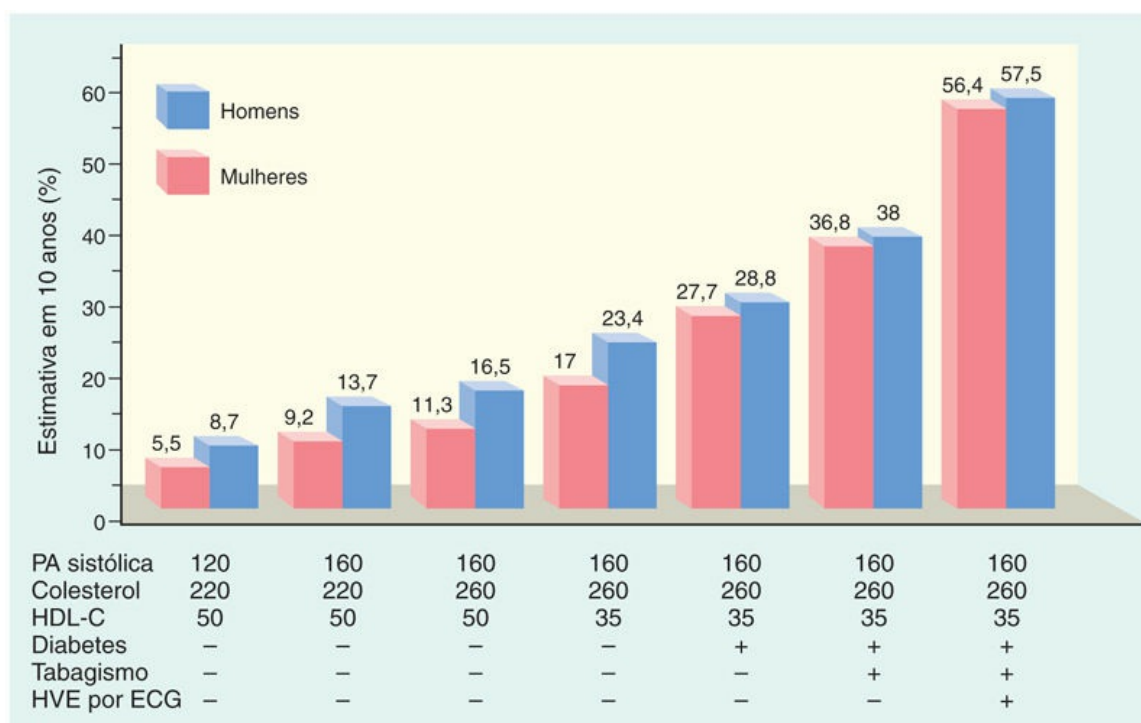



FIGURA 10.8 Estimativa de risco em 10 anos para doença arterial coronariana em homens e mulheres com 55 anos de idade, em função dos fatores de risco estabelecidos: hiperlipidemia, hipertensão, tabagismo e diabetes. *PA*, pressão arterial sanguínea; *ECG*, eletrocardiograma; *HDL-C*, colesterol de lipoproteínas de alta densidade; *HVE*, hipertrofia ventricular esquerda. (Dados de O'Donnell CJ,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Kannel WB: Cardiovascular risks of hypertension: lessons from observational studies, J Hypertension 16[Suppl 6]:3, 1998.).

Fatores de Risco Constitucionais

- *Genéticos.* O histórico familiar é o principal fator de risco independente para aterosclerose. Determinados distúrbios mendelianos estão fortemente associados à aterosclerose (p. ex., hipercolesterolemia familiar) (Cap. 7), mas esses representam apenas uma pequena porcentagem dos casos. A maioria dos riscos familiares está relacionada com os traços multifatoriais que acompanham a aterosclerose, como hipertensão e diabetes.
- *Idade.* As lesões da aterosclerose geralmente permanecem clinicamente silenciosas até alcançarem um limite crítico de desenvolvimento que ocorre em indivíduos de meia-idade ou mais. Logo, a incidência de infarto do miocárdio aumenta cinco vezes entre 40 e 60 anos. A taxa de mortalidade para a IHD se eleva sucessivamente a cada década.
- *Gênero*. Ao se igualar aos outros fatores de risco, as mulheres no período de pré-menopausa são relativamente protegidas contra a aterosclerose (e suas consequências) quando comparadas a homens de mesma faixa etária. Assim, o infarto do miocárdio e outras complicações da aterosclerose são incomuns em mulheres na pré-menopausa na ausência de outros fatores predisponentes como diabetes, hiperlipidemia ou hipertensão grave. Após a menopausa, no entanto, a incidência das doenças relacionadas com aterosclerose aumenta e pode até exceder a dos homens. Embora tenha sido proposto há muito tempo que exista um efeito benéfico do estrogênio para explicar essa diferença de gênero, os ensaios clínicos não demonstraram qualquer benefício da terapia hormonal para a prevenção da doença vascular. Na verdade, a reposição de estrogênio após os 65 anos de idade parece aumentar o risco cardiovascular. Além da aterosclerose, o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gênero também influência em outros fatores que podem afetar os resultados esperados em pacientes com IHD, como hemostasia, cicatrização do infarto e remodelamento do miocárdio.

Principais Fatores de Risco Modificáveis

- **A hiperlipidemia – e mais especificamente a hipercolesterolemia – é um importante fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose e é suficiente para induzir lesões na ausência de outros fatores de risco**. O principal componente do colesterol associado ao risco aumentado é o colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) ("colesterol ruim"); o LDL distribui o colesterol aos tecidos periféricos. Ao contrário, o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) ("colesterol bom") mobiliza colesterol das placas vasculares em desenvolvimento e existentes e transporta-o para o fígado para excreção biliar. Consequentemente, níveis mais elevados de HDL correlacionam-se com a redução do risco. O reconhecimento destas relações estimulou o desenvolvimento de intervenções alimentares e farmacológicas que reduzem o colesterol sérico total ou LDL e/ou elevam o HDL sérico, como a seguir:
    - *A ingestão alimentar elevada de colesterol* e gorduras saturadas (p. ex., presente nas gemas de ovo, nas gorduras animais e na manteiga) eleva os níveis plasmáticos de colesterol. Por outro lado, dietas com baixo teor de colesterol e/ou contendo maiores proporções de gorduras poli-insaturadas, diminuem os níveis plasmáticos de colesterol.
    - Os *ácidos graxos ômega-3* (abundantes em óleos de peixe) são benéficos, enquanto as gorduras insaturadas (trans) produzidas por hidrogenação artificial de óleos poli-insaturados (utilizados em produtos de panificação e na margarina) afetam

******ebook converter DEMO Watermarks*******

adversamente os perfis de colesterol.

  - O *exercício* e o consumo moderado de etanol elevam os níveis de HDL, ao passo que a obesidade e o tabagismo os reduzem.
  - As *estatinas* são uma classe de medicamentos largamente utilizados para a redução dos níveis de colesterol circulantes por inibirem a hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima limitante da biossíntese hepática do colesterol (Cap. 7).

- *A hipertensão* (discutida anteriormente) é outro fator de risco importante para o desenvolvimento da aterosclerose. Por si só, a hipertensão pode aumentar o risco de IHD em aproximadamente 60% (Fig. 10.8). A hipertensão também é a principal causa de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), que também pode contribuir para a isquemia miocárdica (Fig. 10.8).
- *O tabagismo* é um fator de risco bem estabelecido em homens e provavelmente explica a crescente incidência e gravidade da aterosclerose em mulheres. O tabagismo prolongado (anos), de um ou mais maços de cigarros por dia, duplica a taxa de mortalidade relacionada com IHD, enquanto a interrupção do tabagismo reduz o risco.
- O *diabetes melito* está associado a níveis elevados de colesterol circulante e aumenta acentuadamente o risco de aterosclerose. Outros fatores sendo iguais, a incidência de infarto do miocárdio é duas vezes mais elevada em diabéticos do que em não diabéticos. Além disso, este distúrbio está associado a aumento do risco de acidente vascular encefálico e aumento de 100 vezes de gangrena induzida pela aterosclerose das extremidades inferiores.

Fatores de Riscos Adicionais

Aproximadamente 20% dos eventos cardiovasculares ocorrem na *ausência de fatores de risco identificáveis.* Por exemplo, em mulheres

******ebook converter DEMO Watermarks*******

previamente saudáveis, mais de 75% dos eventos cardiovasculares ocorrem naquelas com níveis de colesterol LDL abaixo de 130 mg/dL (um valor de corte considerado risco limite). Outros fatores que contribuem para o risco incluem o seguinte:

- *Inflamação*. As células inflamatórias estão presentes durante todas as fases da formação da placa ateromatosa e estão intimamente ligadas à progressão e à ruptura da placa (ver discussão a seguir). Há alguma evidência de que um estado pró-inflamatório sistêmico está associado ao desenvolvimento da aterosclerose e, portanto, as medidas de inflamação sistêmica têm sido usadas na estratificação de risco. Dos vários marcadores sistêmicos de inflamação, a determinação da *proteína C reativa* (PCR) emergiu como uma das mais simples e mais sensíveis. A PCR é um reagente de fase aguda, sintetizado primariamente pelo fígado, em resposta a uma variedade de citocinas inflamatórias. Em alguns estudos, *os níveis de PCR, independentemente, predizem o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica e morte cardíaca súbita, mesmo entre indivíduos aparentemente saudáveis* (Fig. 10.9). No entanto, esses estudos são confusos devido à falta de definição precisa de "indivíduos saudáveis", visto que os indivíduos clinicamente assintomáticos podem abrigar lesões ateroscleróticas significativas com inflamação associada. Assim, níveis elevados de PCR pode constituir um marcador de aterosclerose assintomática subjacente. Além disso, não existe evidência direta de que a diminuição da PCR diminua o risco cardiovascular ou que a PCR esteja envolvida na formação de ateromas. É interessante que a PCR seja reduzida pela cessação do tabagismo, perda de peso e exercício físico, o que poderia reduzir o risco de aterosclerose independentemente. Assim, permanece sem resolução se a PCR elevada é um marcador ou uma consequência da inflamação da placa.
- *Hiper-homocisteinemia*. Os níveis séricos de homocisteína

******ebook converter DEMO Watermarks*******

correlacionam-se com aterosclerose coronária, doença vascular periférica, acidente vascular encefálico e trombose venosa. A *homocistinúria*, devido a raros erros congênitos do metabolismo, promove elevação da homocisteína circulante (superior a 100 μmol/L) e está associada à doença vascular de início precoce. Embora baixos níveis de folato e vitamina B_{12} possam aumentar os níveis de homocisteína, a ingestão suplementar de vitamina não afeta a incidência das doenças cardiovasculares.

- *Síndrome metabólica*. Associada à obesidade central (Cap. 8), esta entidade clínica caracteriza-se por resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia (triglicerídeos elevados e HDL diminuído), hipercoagulabilidade e estado pró- inflamatório, que pode ser desencadeado por citocinas liberadas dos adipócitos. Dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial são fatores de risco cardíaco, enquanto a hipercoagulabilidade sistêmica e o estado pró-inflamatório podem contribuir para a disfunção endotelial e/ou trombose.
- *Níveis de lipoproteína(a)*. A lipoproteína(a) é uma partícula semelhante à LDL que contém apolipoproteína B-100 ligada à apolipoproteína(a). Os níveis de lipoproteína(a) estão correlacionados com o risco de doenças coronarianas e cerebrovasculares, independentemente dos níveis de colesterol total ou LDL. A apolipoproteína(a) é homóloga ao plasminogênio, sugerindo uma ligação potencial entre trombogênese e moléculas circulantes que podem conduzir à aterosclerose.
- *Níveis elevados de pró-coagulantes* são potentes preditores de risco para eventos cardiovasculares graves, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico. Como já discutido, a ativação excessiva da trombina pode iniciar inflamação através da clivagem de receptores ativados por protease (PARs) (Cap. 4) em leucócitos, endotélio e outras células, sendo particularmente aterogênica.
- *Hematopoese clonal*. Reconhece-se atualmente que uma fração

******ebook converter DEMO Watermarks*******

surpreendentemente elevada de indivíduos idosos apresenta hematopoese clonal (Cap. 12), definida pela presença de um clone principal de células na medula óssea que adquiriu mutações somáticas condutoras em um ou mais oncogenes ou gene supressor de tumor bem caracterizados. Apesar da presença dessas mutações, esses pacientes tipicamente apresentam contagens sanguíneas normais. Inesperadamente, estudos epidemiológicos descobriram que a hematopoese clonal está fortemente associada ao aumento do risco de morte por doença cardiovascular, possivelmente por causa de alterações na função das células imunes inatas derivadas de células-tronco hematopoéticas mutadas. Trabalhos estão em andamento para confirmar esta associação e determinar a sua base mecanicista.

- *Outros fatores* associados à dificuldade de quantificar os riscos incluem a falta de exercício físico e o estilo de vida estressante e competitivo (“personalidade tipo A”).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

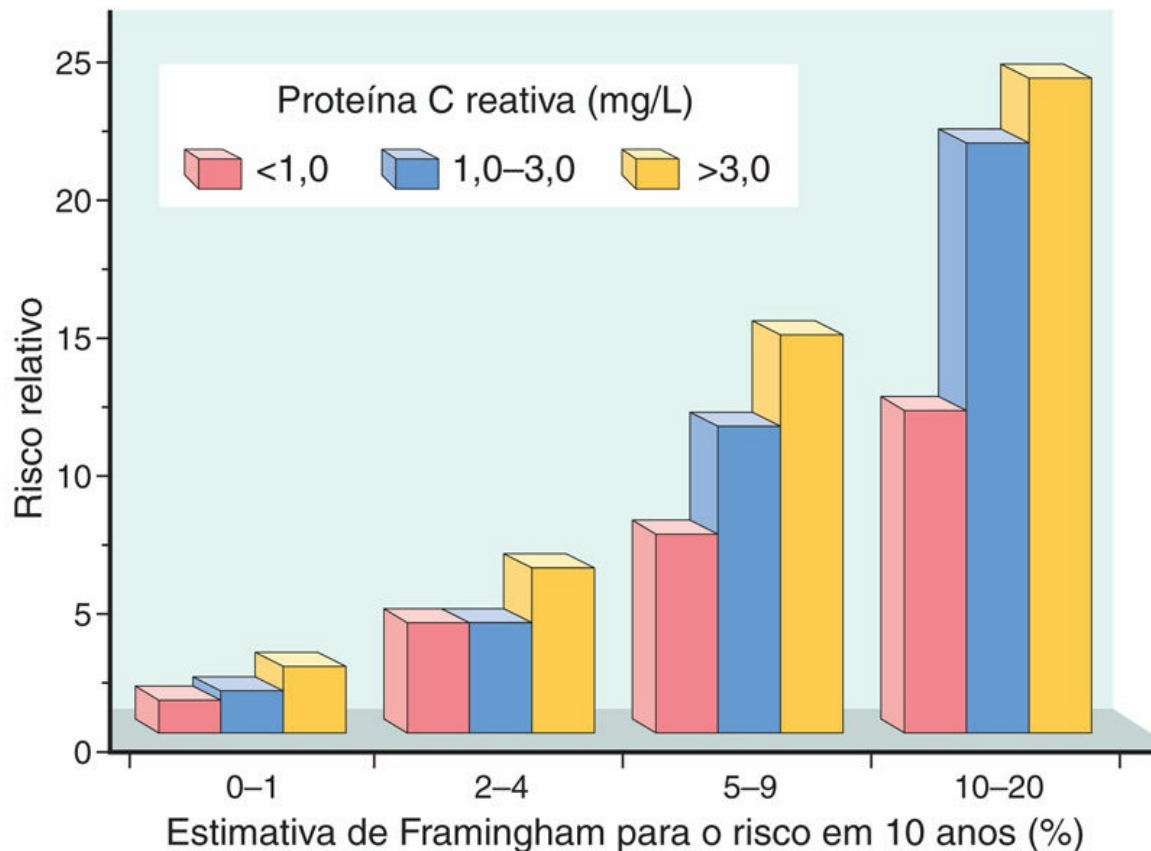



FIGURA 10.9 Valor prognóstico da proteína C reativa (PCR) na doença arterial coronariana. O risco relativo (eixo y) reflete o risco de um evento cardiovascular (p. ex., infarto do miocárdio). O eixo x mostra o risco em 10 anos de um evento cardiovascular calculado a partir dos fatores de risco tradicionais identificados no estudo de Framingham. Em cada grupo de risco, os níveis de PCR ainda estratificam os pacientes. (Dados de Ridker PM, et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 347:1557, 2002.)

Patogenia

A hipótese atualmente mantida sobre a patogenia está associada à *hipótese de resposta à lesão*. **Este modelo considera a aterosclerose uma resposta inflamatória crônica da parede arterial à lesão endotelial.** A progressão da lesão envolve a interação de lipoproteínas modificadas, macrófagos derivados de monócitos, linfócitos T e os constituintes celulares da parede arterial (Fig. 10.10). De acordo com este modelo, a aterosclerose resulta dos seguintes eventos patogênicos:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Lesão das células endoteliais* – e, consequentemente, disfunção endotelial – causando aumento da permeabilidade, adesão de leucócitos e trombose
- *Acúmulo de lipoproteínas* (principalmente LDL oxidada e cristais de colesterol) na parede do vaso
- *Adesão plaquetária*
- *Adesão de monócitos ao endotélio, migração para a íntima e diferenciação em macrófagos e células espumosas*
- *Acúmulo de lipídeos dentro dos macrófagos*, que respondem liberando citocinas inflamatórias
- *Recrutamento de CMLs* em decorrência dos fatores liberados pelas plaquetas ativadas, macrófagos e células da parede vascular
- *Proliferação de CMLs e produção de MEC*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

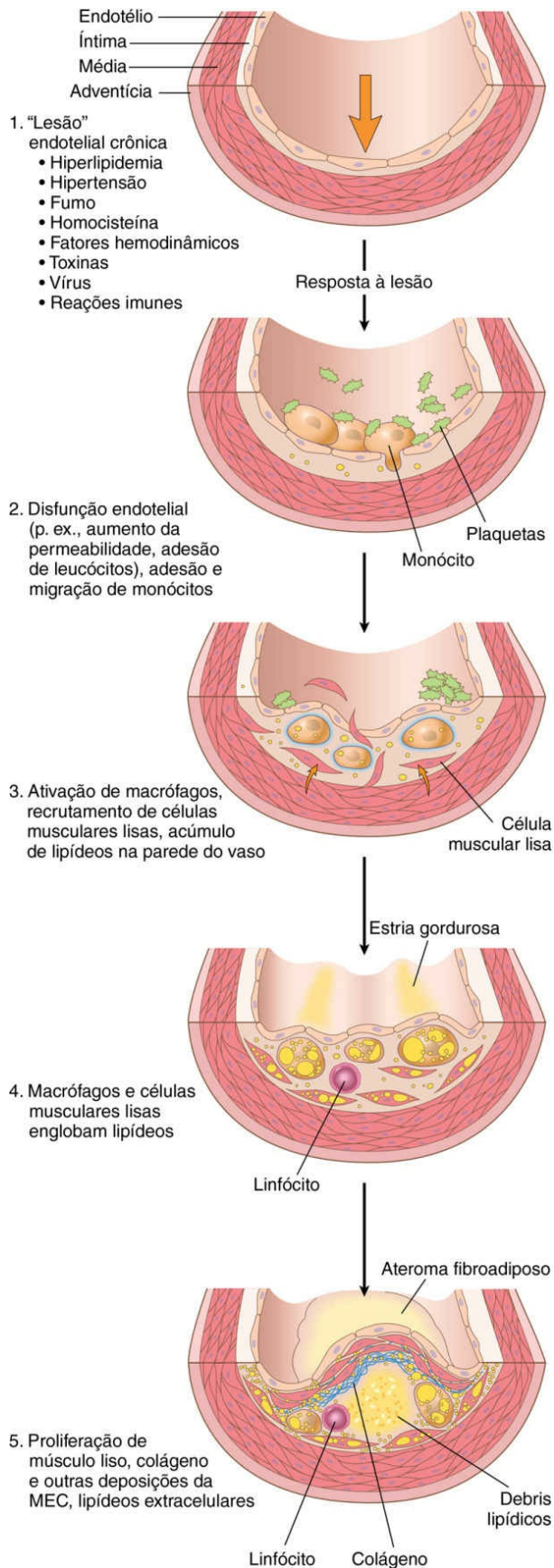



FIGURA 10.10 Resposta à lesão na aterogênese. *1.* Normal. *2.* Lesão endotelial com adesão de monócitos e plaquetas. *3.* Migração de monócitos e das células musculares lisas para a íntima, com ativação de macrófagos. *4.* Captação de lipídeos modificados por macrófagos e células musculares lisas e ativação adicional. *5.* Proliferação das células musculares lisas na íntima com elaboração de matriz extracelular, formando uma placa bem desenvolvida.

Alguns detalhes dessas etapas serão apresentados a seguir.

Lesão Endotelial

A lesão do endotélio é o pilar da hipótese de resposta ao dano. A perda das CEs devido a qualquer tipo de lesão – induzida experimentalmente pelo desnudamento mecânico, forças hemodinâmicas, deposição de imunocomplexos, irradiação ou produtos químicos – resulta em espessamento da íntima; na presença de uma alimentação com alto teor lipídico, ocorrem ateromas típicos. No entanto, as primeiras lesões ateroscleróticas humanas iniciam-se em locais de endotélio intacto, mas disfuncional. Estas CEs disfuncionais exibem maior permeabilidade, maior adesão leucocitária e alteração na expressão gênica, que podem contribuir para o desenvolvimento da aterosclerose.

Acredita-se que os estímulos desencadeadores das lesões ateromatosas iniciais incluam hipertensão, hiperlipidemia, toxinas da fumaça do cigarro e homocisteinemia. As citocinas inflamatórias (p. ex., fator de necrose tumoral [TNF]) também podem estimular a expressão gênica de padrões pró-aterogênicos nas CEs. No entanto, as duas causas mais importantes de disfunção endotelial são os distúrbios hemodinâmicos e a hipercolesterolemia.

Desequilíbrio Hemodinâmico

A importância dos fatores hemodinâmicos na aterogênese é ilustrada pela observação de que as placas tendem a ocorrer nos óstios da saída dos vasos, nos pontos de ramificações e ao longo da parede posterior da aorta abdominal, em que há fluxo sanguíneo turbulento. Estudos *in vitro* demonstraram, ainda, que o fluxo laminar, não turbulento, resulta na indução de genes endoteliais que produzem fatores

******ebook converter DEMO Watermarks*******

protetores contra a aterosclerose. Tais genes "ateroprotetores" poderiam explicar a localização não aleatória das lesões inicias da aterosclerose.

Lipídeos

Os lipídeos são tipicamente transportados na corrente sanguínea ligados a apoproteínas específicas (formando complexos de lipoproteínas). As *dislipoproteinemias* podem resultar de mutações em genes que codificam apoproteínas ou receptores de lipoproteicas, ou de distúrbios que alteram o metabolismo lipídico (p. ex., síndrome néfrica, etilismo, hipotireoidismo ou diabetes melito). As anormalidades comuns das lipoproteínas na população em geral (e, de fato, presentes em muitos sobreviventes de infarto do miocárdio) incluem (1) aumento dos níveis de colesterol LDL, (2) diminuição dos níveis de colesterol HDL e (3) aumento dos níveis de lipoproteína(a).

Várias evidências envolvem a hipercolesterolemia na aterogênese:

- Os lipídeos predominantes nas placas ateromatosas são colesterol e ésteres de colesterol.
- Defeitos genéticos na absorção de lipoproteínas e metabolismo que causam hiperlipoproteinemia estão associados à aterosclerose acelerada. Assim, a hipercolesterolemia familiar homozigótica, causada por receptores de LDL defeituosos e captação inadequada de LDL hepática, pode levar ao infarto do miocárdio aos 20 anos de idade.
- Outros transtornos genéticos ou adquiridos (p. ex., diabetes melito, hipotireoidismo) que causam hipercolesterolemia provocam aterosclerose prematura.
- Análises epidemiológicas (p. ex., estudo de Framingham) demonstram correlação significativa entre os níveis plasmáticos de colesterol total ou LDL e a gravidade da aterosclerose.
- Reduzir o colesterol sérico por meio da alimentação ou fármacos diminui a taxa de progressão da aterosclerose, provoca a regressão de algumas placas e reduz o risco de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

eventos cardiovasculares.

Os mecanismos pelos quais a dislipidemia contribui para a aterogênese incluem os seguintes:

- A hiperlipidemia crônica, particularmente a hipercolesterolemia, pode prejudicar diretamente a função da CE, aumentando a produção local de radicais livres do oxigênio; dentre outras questões, os radicais livres de oxigênio aceleram a degradação do NO, prejudicando sua atividade vasodilatadora.
- Na hiperlipidemia crônica, as lipoproteínas se acumulam dentro da íntima, onde acredita-se que geram dois derivados patogênicos, *LDL oxidada* e *cristais de colesterol*. A LDL é oxidada pela ação de radicais livres de oxigênio gerados localmente por macrófagos ou CEs, sendo removida por macrófagos através do *receptor scavenger* (depurador ou de limpeza), resultando na formação de *células espumosas*. A LDL oxidada estimula a liberação local de fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas, aumentando o recrutamento de monócitos, e também apresenta ação citotóxica para CEs e CMLs. Mais recentemente, demonstrou-se que os cristais de colesterol extracelular diminutos, encontrados nas lesões ateroscleróticas iniciais, servem como sinais de "perigo" que podem ativar células imunes inatas, como monócitos e macrófagos, para produzir IL-1 e outros mediadores pró-inflamatórios.

Inflamação

A inflamação contribui para início, progressão e complicações das lesões ateroscleróticas. Os vasos normais não se ligam às células inflamatórias. No entanto, no início da aterogênese, as CEs disfuncionais expressam moléculas de adesão que promovem a adesão dos leucócitos, em particular monócitos e linfócitos T que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

migram para a íntima sob a influência de quimiocinas produzidas localmente.

- *Os monócitos se diferenciam em macrófagos* e engolfam avidamente lipoproteínas, incluindo LDL oxidada e pequenos cristais de colesterol. Os cristais de colesterol parecem ser desencadeadores particularmente importantes da inflamação através da ativação dos inflamassomas com subsequente produção de IL-1 (Cap. 5). Os macrófagos ativados também produzem espécies de oxigênio tóxicas que impulsionam a oxidação da LDL e elaboram fatores de crescimento que estimulam a proliferação das CMLs.
- Os *linfócitos T* recrutados para a íntima interagem com os macrófagos e também contribuem para a inflamação crônica. Não está claro se as células T respondem a antígenos específicos (p. ex., antígenos bacterianos ou virais, proteínas do choque térmico [ver mais adiante] ou constituintes da parede arterial e lipoproteínas) ou se são inespecificamente ativadas pelo meio inflamatório local. No entanto, as células T ativadas na lesão crescente da íntima elaboram citocinas inflamatórias (p. ex., IFN-γ), que estimulam macrófagos, CEs e CMLs.
- Como consequência do estado inflamatório crônico, leucócitos ativados e células da parede vascular liberam fatores de crescimento que promovem a proliferação de CMLs e síntese de matriz.

Proliferação de Células Musculares Lisas e Síntese de Matriz

A proliferação de CMLs da íntima e a deposição de MEC convertem a lesão inicial, as estrias gordurosas, em um ateroma maduro, contribuindo assim para o crescimento progressivo de lesões ateroscleróticas (Fig. 10.10). Vários fatores de crescimento estão envolvidos na proliferação das CMLs e síntese de matriz, incluindo o fator de crescimento derivado de plaquetas (liberado pelas plaquetas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

localmente aderentes, macrófagos, CEs e CMLs), fator de crescimento de fibroblastos e TGF-α. As CMLs recrutadas sintetizam MEC (principalmente colágeno), que estabiliza as placas ateroscleróticas. No entanto, as células inflamatórias ativadas nos ateromas também podem causar apoptose das CMLs da íntima e ruptura da matriz, levando ao desenvolvimento de placas instáveis (ver mais adiante).

Morfologia

O desenvolvimento da aterosclerose tende a seguir a série de alterações morfológicas descritas a seguir.

- **Estrias Gordurosas.** Estrias gordurosas se iniciam como minúsculas “linhas” amarelas, planas, que se coalescem formando lesões alongadas de 1 cm ou mais de comprimento (Fig. 10.11). Elas são compostas por macrófagos espumosos contendo lipídeos, mas são minimamente elevadas e não causam nenhuma perturbação significativa do fluxo sanguíneo. As estrias gordurosas podem aparecer na aorta de crianças com menos de 1 ano de idade e estão presentes em praticamente todas as crianças com mais de 10 anos de idade, independentemente de fatores de risco genéticos, clínicos ou alimentares. Nem todas as estrias gordurosas estão destinadas a evoluir para placas ateroscleróticas. Todavia, é notável que as estrias gordurosas das coronárias se formem durante a adolescência e são propensas a formar placas, nos mesmos locais anatômicos, em uma etapa posterior da vida.
- **Placa Aterosclerótica**. As principais características destas lesões são o espessamento da íntima e o acúmulo de lipídeos (Fig. 10.7). As placas ateromatosas são lesões elevadas, branco-amareladas, que variam de 0,3 a 1,5 cm de diâmetro, mas podem coalescer para formar massas maiores. O trombo sobreposto a uma placa ulcerada exibe cor vermelho-acastanhada (Fig. 10.12).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

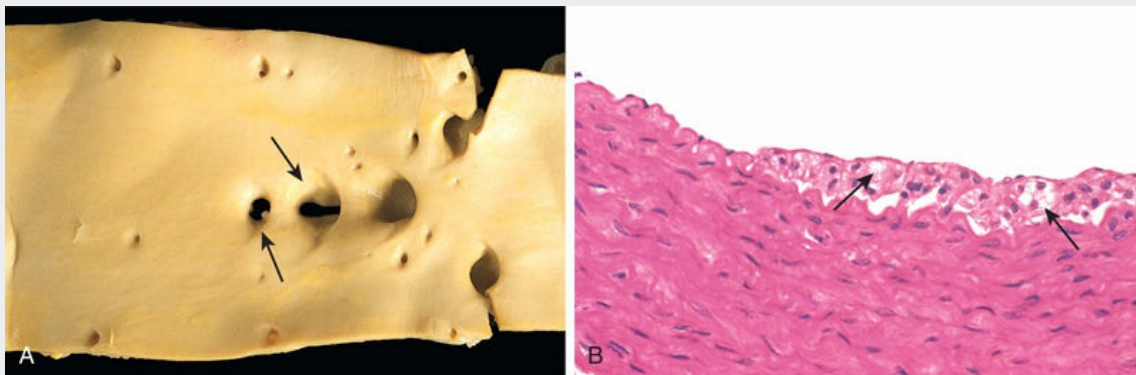



FIGURA 10.11 Estrias gordurosas. (A) Aorta com estrias gordurosas (*setas*), principalmente próximas ao óstio da ramificação dos vasos. (B) Estrias gordurosas em coelhos com hipercolesterolemia experimental, exibindo estrias gordurosas na íntima e células espumosas derivadas de macrófagos (*setas*). (B. Cortesia de Myron I. Cybulsky, MD, University of Toronto, Toronto, Ontario.).

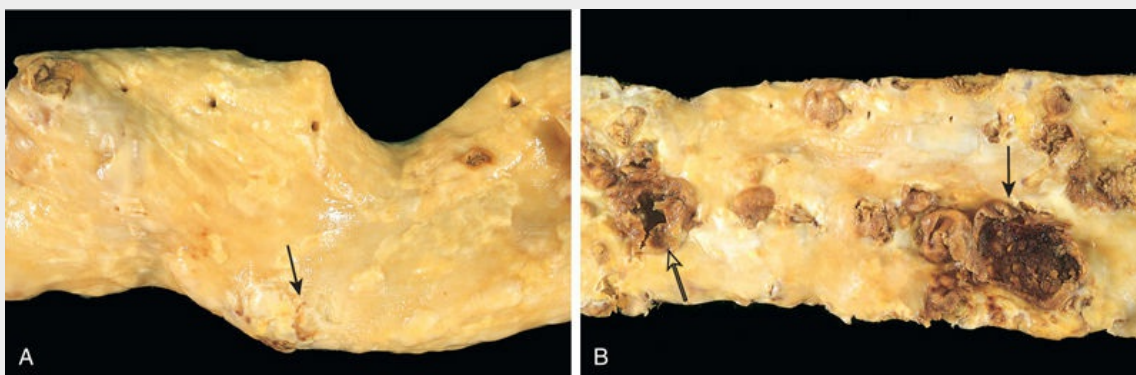



FIGURA 10.12 Lesões ateroscleróticas. (A) Aorta com aterosclerose discreta composta por placas fibrosas, uma apontada por *seta*. (B) Aorta com lesões graves, difusas e complicadas, incluindo uma placa ulcerada (*seta vazada*) e uma lesão com trombo sobreposto (*seta cheia*).

As placas ateroscleróticas são irregulares, geralmente envolvem apenas uma porção da parede arterial; no corte transversal, portanto, as lesões parecem "excêntricas" (Fig. 10.13A). A natureza focal das lesões ateroscleróticas pode estar relacionada com a variação hemodinâmica vascular. Distúrbios do fluxo local, como turbulência em pontos de ramificação, tornam determinadas partes da parede dos vasos especialmente suscetíveis à formação de placa.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

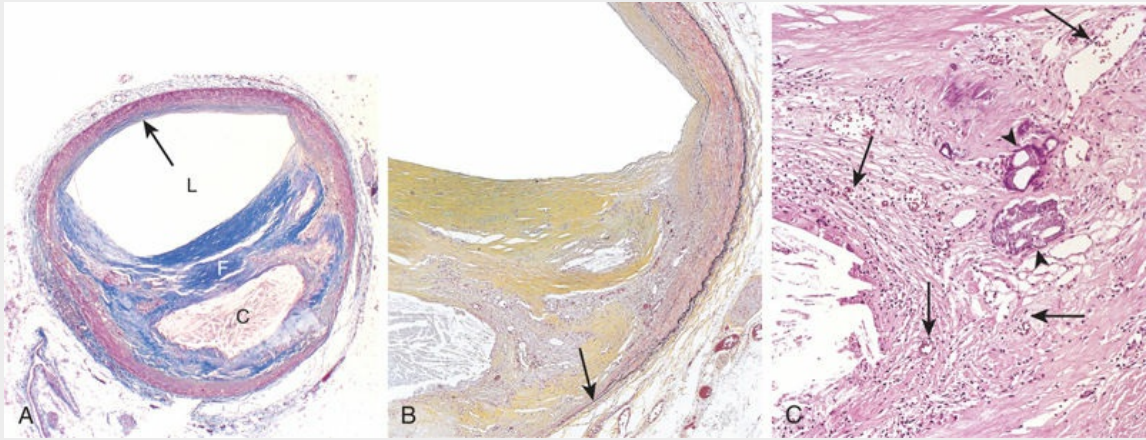



FIGURA 10.13 Placa aterosclerótica na artéria coronária. (A) Arquitetura geral demonstrando capa fibrosa (*F*) e núcleo necrótico central (repleto de lipídeos) (*C*); colágeno (*azul*) corado por tricrômico de Masson. O lúmen *(L)* está moderadamente estreitado por essa lesão excêntrica, que afeta parte da parede do vaso, e outra não (*seta*). (B) Vista em moderado aumento da placa mostrada em A, corada para fibras de elastina (*preto*); membrana elástica interna e externa estão atenuadas, e a média da artéria está mais adelgaçada com a placa mais avançada *(seta)*. (C) Vista em maior aumento da junção da capa fibrosa e centro da placa, mostrando células inflamatórias dispersas, calcificação (*cabeças de setas*) e neovascularização (*setas menores*).

Em ordem decrescente de gravidade, a aterosclerose envolve a aorta abdominal infrarrenal, as artérias coronárias, as artérias poplíteas, as artérias carótidas internas e os vasos do polígono de Willis. Em um mesmo paciente, a aterosclerose tipicamente é mais grave na aorta abdominal do que na aorta torácica. Os vasos das extremidades superiores geralmente são poupados, assim como as artérias mesentérica e renal, exceto em seus óstios. É importante notar que a gravidade da aterosclerose em uma determinada localização vascular não necessariamente prevê a sua gravidade em outra (p. ex., aorta *versus* artérias coronárias); no entanto, qualquer paciente tende a mostrar uma gravidade comparável da doença em toda a sua vasculatura. Por fim, em qualquer vaso, frequentemente coexistem lesões em vários estágios de gravidade.

As placas ateroscleróticas apresentam três componentes principais: (1) células, que incluem CMLs, macrófagos e linfócitos T; (2) MEC, que inclui colágeno, fibras elásticas e proteoglicanos; e (3) lipídeo intracelular e extracelular (Fig. 10.13A e B). A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proporção e a configuração de cada componente variam de uma lesão para outra. Mais comumente, as placas apresentam uma capa fibrosa superficial composta por CMLs e colágeno relativamente denso. A região de encontro entre a capa e a parede do vaso (o "ombro") é uma área mais celular contendo macrófagos, linfócitos T e CMLs. O núcleo necrótico contém lipídeos (principalmente ésteres de colesterol e colesterol), debris celulares (restos de células necróticas), macrófagos e CMLs com lipídeos **(células espumosas)**, fibrina, trombo com organização variável e outras proteínas plasmáticas. O colesterol extracelular frequentemente toma as formas de agregados cristalinos que são lavados durante o processamento de rotina do tecido, permanecendo vazias as "fendas de colesterol". A periferia das lesões exibe **neovascularização** (proliferação de pequenos vasos sanguíneos) (Fig. 10.13C). A parte mais profunda da placa, na camada média, pode estar lesada e exibir fibrose secundária à atrofia e perda de músculo liso. Os ateromas típicos contêm lipídeos em relativa abundância, mas algumas placas chamadas **placas fibrosas** são compostas quase exclusivamente de CMLs e tecido fibroso.

As placas geralmente aumentam progressivamente ao longo do tempo através da morte e degeneração celular, síntese e degradação da MEC (remodelação) e organização do trombo. Os ateromas também sofrem, frequentemente, calcificação (Fig. 10.13C).

As placas ateroscleróticas são suscetíveis a várias alterações clinicamente importantes:

- *Ruptura, ulceração ou erosão* da superfície luminal das placas ateromatosas expõe substâncias altamente trombogênicas e induz a **formação de trombos**. Os trombos podem ocluir parcial ou completamente o lúmen, levando à isquemia do tecido (p. ex., no coração) (Cap. 11) (Fig. 10.14). Se o paciente sobreviver, os trombos se organizam e se incorporam à placa em crescimento.
- *Hemorragia dentro da placa*. A ruptura do envoltório fibroso

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sobreposto ou dos vasos de paredes finas, nas áreas de neovascularização, pode causar hemorragia dentro da placa; o hematoma resultante pode causar expansão rápida ou ruptura da placa.

- *Ateroembolismo*. A ruptura da placa aterosclerótica libera restos celulares dentro do sangue, produzindo microembolia composta por componentes da placa.
- *Formação de aneurismas*. A pressão induzida pela aterosclerose ou a atrofia isquêmica da camada média subjacente, com perda de tecido elástico, causa enfraquecimento estrutural que pode levar à dilatação e ruptura aneurismática.

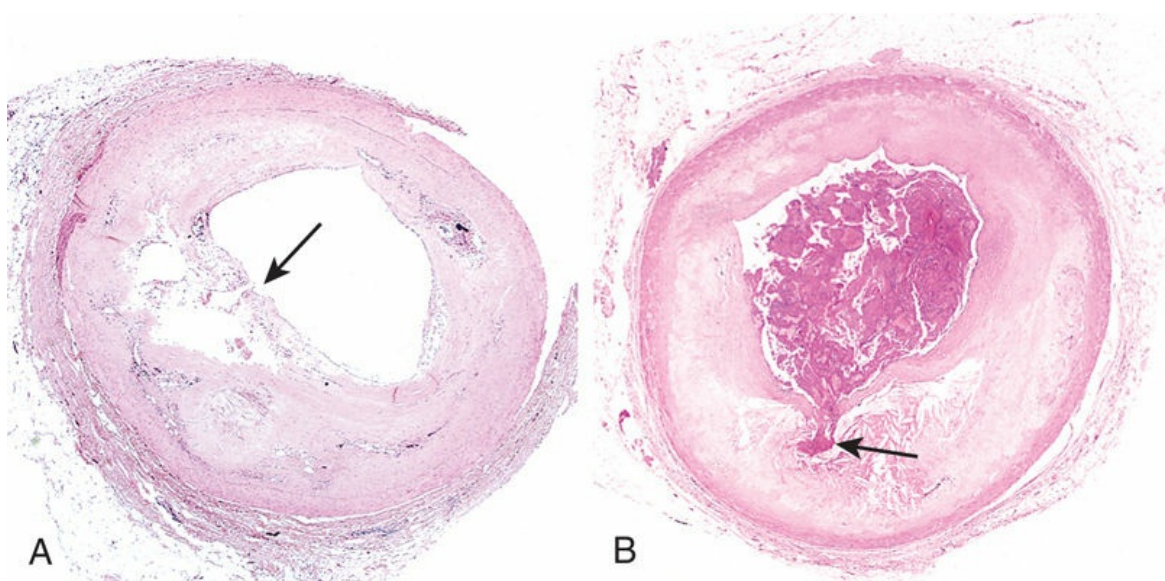



FIGURA 10.14 Ruptura da placa aterosclerótica. (A) Ruptura da placa sem trombo sobreposto, em um paciente com morte súbita. (B) Trombose aguda da artéria coronária, sobreposta a uma placa aterosclerótica com ruptura focal da cápsula fibrosa, desencadeando infarto do miocárdio fatal. Tanto em A como em B, uma seta aponta para o local da ruptura da placa. (B. Reproduzido de Schoen FJ: Interventional and surgical cardiovascular pathology: clinical correlations and basic principles, Philadelphia, 1989, Saunders, p. 61.)

Consequências Clinicopatológicas da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Aterosclerose

As grandes artérias elásticas (p. ex., aorta, carótida e ilíacas) e as artérias musculares de médio e grande calibre (p. ex., artérias coronárias, renais e poplíteas) são os vasos mais comumente envolvidos pela aterosclerose. Consequentemente, é mais provável que a aterosclerose apresente sinais e sintomas relacionados com a isquemia do coração, cérebro, rins e extremidades inferiores. **Infarto do miocárdio (ataque cardíaco), infarto cerebral (acidente vascular encefálico), aneurisma da aorta e doença vascular periférica (gangrena das extremidades) são as principais consequências clínicas da aterosclerose.**

A história natural, as características morfológicas e os principais eventos patogênicos estão esquematizados na Figura 10.15. O principal achado fisiopatológico decorrente de lesões ateroscleróticas varia dependendo do tamanho do vaso afetado, do tamanho e da estabilidade das placas, e do grau de comprometimento da parede do vaso pelas placas. Descrevemos, a seguir, as características das lesões ateroscleróticas que são tipicamente responsáveis pelas manifestações clínicas.

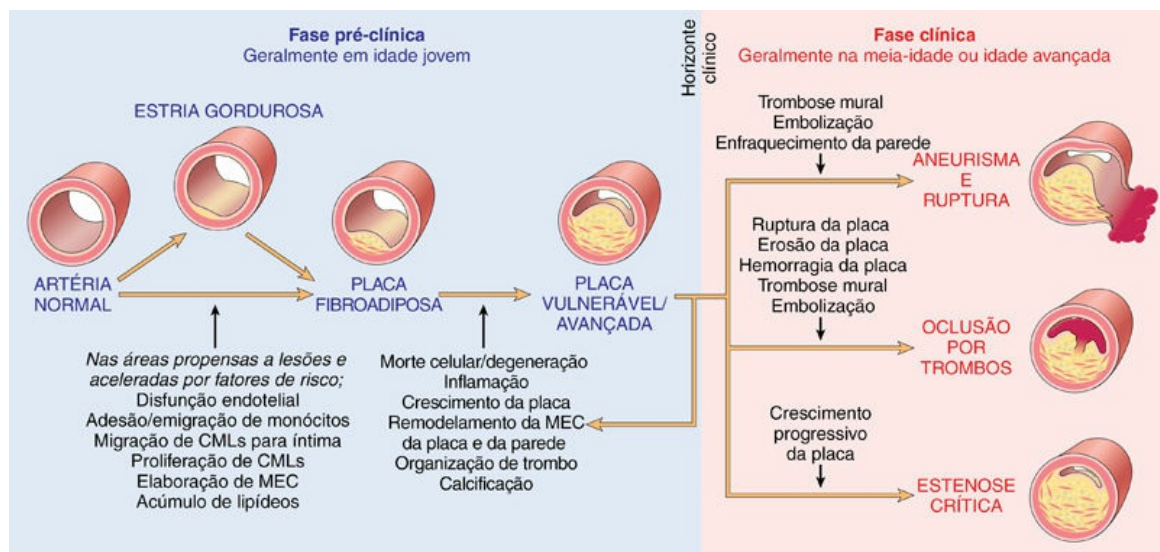



FIGURA 10.15 Resumo da história natural, características morfológicas, principais eventos patogênicos e complicações clínicas da aterosclerose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Estenose Aterosclerótica

Nos estágios iniciais, a remodelação da camada média tende a preservar o diâmetro luminal por aumentar a circunferência total do vaso. No entanto, em função dos limites da remodelação, a expansão do ateroma pode apresentar consequências sobre o fluxo sanguíneo. Embora isso ocorra mais comumente como uma consequência da alteração aguda da placa (descrita a seguir), também pode ocorrer gradualmente, sendo a *estenose crítica* o ponto no qual a oclusão crônica limita tão gravemente o fluxo que a demanda do tecido excede o suprimento. Nas circulações da artéria coronária (e outras), isso geralmente ocorre quando o vaso está ocluído em aproximadamente 70%. Em repouso, os pacientes afetados apresentam perfusão cardíaca adequada, mas, ao mínimo esforço, a demanda excede o suprimento e a dor torácica se desenvolve por causa da isquemia cardíaca (angina estável) (Cap. 11). A hipoperfusão arterial crônica, devido a aterosclerose em vários leitos vasculares, inclui *isquemia intestinal, morte súbita cardíaca, doença cardíaca isquêmica crônica, encefalopatia isquêmica e claudicação intermitente (dor isquêmica nas pernas).*

Alteração Aguda da Placa

A erosão ou a ruptura da placa geralmente desencadeia trombose, que evolui para a obstrução vascular parcial ou total e, frequentemente, para o infarto tecidual (Fig. 10.15). As alterações da placa dividem-se em três categorias gerais:

- *Ruptura/fissura*, expondo os constituintes da placa altamente trombogênicos
- *Erosão/ulceração*, expondo a membrana basal subepitelial trombogênica ao sangue
- *Hemorragia no interior* do ateroma, expandindo seu volume

Atualmente, é conhecido que as placas responsáveis por infartos do miocárdio e outras síndromes coronárias agudas são, muitas vezes,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

assintomáticas antes do evento agudo; os sintomas são desencadeados por trombose em uma lesão que anteriormente não produziu oclusão luminal significativa. A conclusão preocupante é que grande número de indivíduos assintomáticos corre o risco de desenvolver um evento coronário catastrófico. As causas da alteração da placa aguda são complexas e incluem fatores intrínsecos (p. ex., estrutura e composição da placa) e fatores extrínsecos (p. ex., pressão sanguínea). Tais fatores combinam-se para enfraquecer a integridade da placa, tornando-a incapaz de suportar as forças de cisalhamento vascular.

Acredita-se que certos tipos de placas apresentam um risco particularmente elevado de ruptura. Entre estas é possível destacar as placas que contêm um grande número de células espumosas e abundantes lipídeos extracelulares, placas que apresentam envoltório fino com poucas CMLs e placas que apresentam aglomerados de células inflamatórias. As placas com elevado risco de ruptura são denominadas *placas vulneráveis* (Fig. 10.16).[*] A capa fibrosa também sofre remodelação contínua, e sua resistência mecânica e estabilidade são proporcionais ao seu conteúdo de colágeno, de forma que o equilíbrio da síntese e degradação do colágeno afeta a integridade da capa fibrosa. O colágeno presente nas placas ateroscleróticas é sintetizado principalmente pelas CMLs, e a perda dessas células, compreensivelmente, resulta no enfraquecimento da cápsula.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

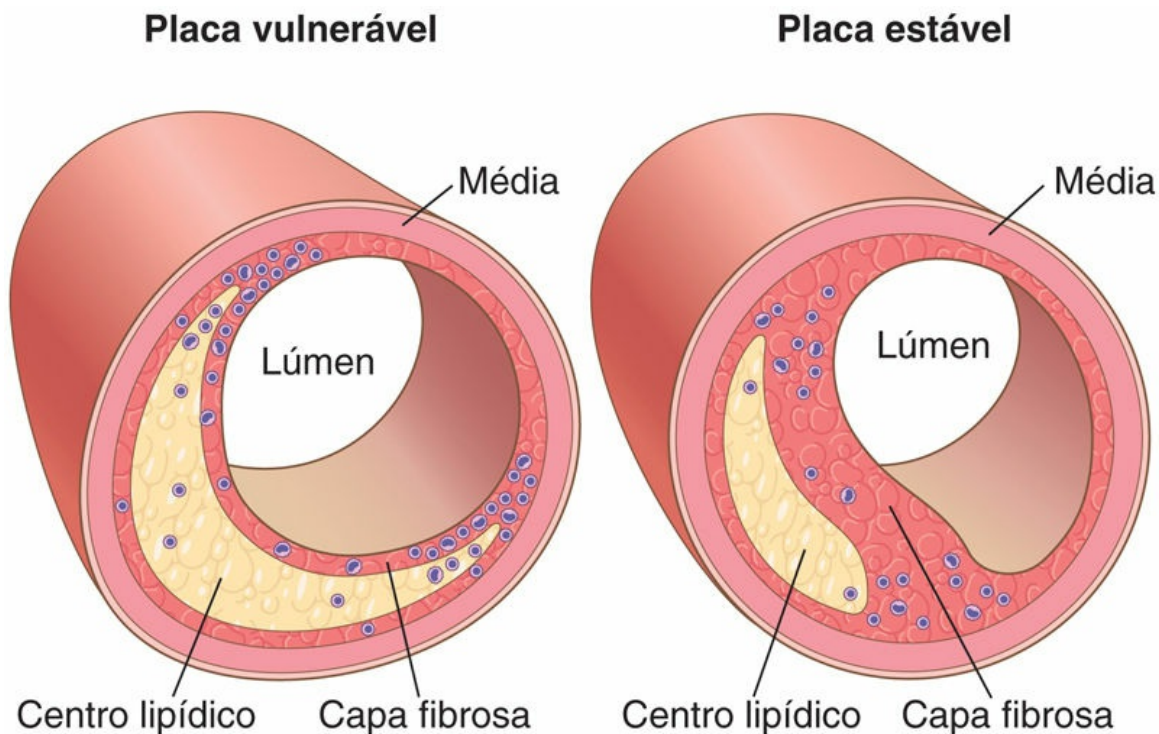



FIGURA 10.16 Placa aterosclerótica vulnerável e estável. As placas estáveis apresentam capa fibrosa espessa, densamente colageneizada, com inflamação mínima e centro aterosclerótico discreto subjacente, enquanto as placas vulneráveis apresentam capa fibrosa delgada, grande núcleo lipídico e inflamação aumentada. (Adaptada de Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes, Circulation 91:2844, 1995.)

Em geral, **a inflamação da placa aumenta a degradação do colágeno e reduz a sua síntese, desestabilizando assim a integridade mecânica da capa**. Dessa forma, as estatinas podem exercer um efeito benéfico não apenas por controlar os níveis de colesterol circulantes, mas também pela estabilização das placas através da redução do quadro inflamatório.

Os fatores extrínsecos relacionados com as placas também são importantes. Assim, a estimulação adrenérgica (como com emoções intensas) pode aumentar a pressão arterial sistêmica ou induzir vasoconstricção local, aumentando assim o estresse mecânico em uma determinada placa. De fato, uma explicação para a periodicidade circadiana pronunciada no início dos ataques cardíacos (pico de incidência entre 6 horas da manhã e meio-dia) é o aumento do estímulo adrenérgico associado ao despertar e ao levantar-se,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

suficiente para causar um pico de pressão arterial e acentuada reatividade plaquetária.

Felizmente, nem todas as rupturas das placas resultam em tromboses oclusivas com consequências catastróficas. De fato, a interrupção silenciosa da placa e a agregação plaquetária superficial e trombose subsequentes provavelmente ocorrem frequentemente e repetidamente nos indivíduos com aterosclerose. A cicatrização dessas rupturas da placa subclínica – e suas tromboses sobrepostas – é um mecanismo importante de aumento do ateroma.

Resumo

Aterosclerose

- A aterosclerose é uma lesão na camada íntima composta por capa fibrosa e centro ateromatoso (literalmente, "semelhante a mingau"), sendo constituída por CMLs, MEC, células inflamatórias, lipídeos e restos necróticos.
- A aterogênese é estimulada por lesões nos vasos sanguíneos e inflamação. Todos os diversos fatores de risco para a aterosclerose causam disfunção das CEs e influenciam no recrutamento e estimulação das CMLs.
- Os principais fatores de risco modificáveis para a aterosclerose são hipercolesterolemia, hipertensão, tabagismo e diabetes melito.
- As placas ateroscleróticas se desenvolvem e crescem lentamente durante décadas. As placas estáveis podem produzir sintomas relacionados com a isquemia crônica devido ao estreitamento dos vasos, enquanto placas instáveis podem causar complicações isquêmicas graves e potencialmente fatais relacionadas com a ruptura aguda da placa, trombose ou embolização.
- As placas estáveis tendem a apresentar uma capa fibrosa densa,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mínimo acúmulo de lipídeos e pouca inflamação; por outro lado, as placas “vulneráveis” são instáveis e exibem capa fibrosa fina, centro rico em lipídeos e infiltrado inflamatório relativamente denso.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Aneurismas e dissecções

Os aneurismas são dilatações dos vasos sanguíneos ou do coração, que podem ser congênitos ou adquiridos (Fig. 10.17). Os aneurismas "verdadeiros" acometem as três camadas da artéria (íntima, média e adventícia) ou uma parede frágil do coração; estes incluem os aneurismas vasculares ateroscleróticos e congênitos, bem como os aneurismas ventriculares resultantes do infarto do miocárdio transmural. Em comparação, o *aneurisma falso* (pseudoaneurisma) é resultado de um defeito na parede vascular que causa a formação de um hematoma extravascular que se comunica com o espaço intravascular ("hematoma pulsante"). Exemplos incluem rupturas ventriculares contendo adesões pericárdicas e vazamentos na junção de um enxerto vascular com uma artéria natural. Na *dissecção arterial*, o sangue pressurizado entra na parede arterial através de um defeito na superfície e invade as camadas subjacentes. Os aneurismas e as dissecções são importantes causas de estase com subsequente formação de trombose; além disso, apresentam maior propensão à ruptura – frequentemente com resultados catastróficos.

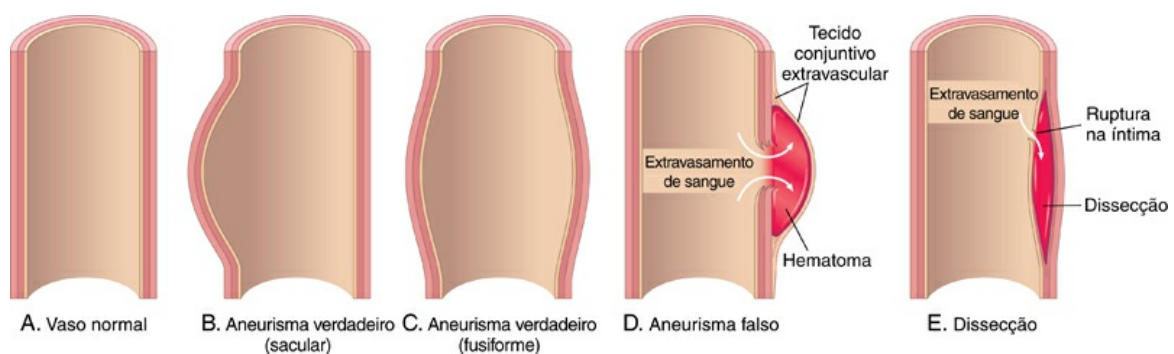



FIGURA 10.17 Aneurismas. (A) Vaso normal. (B) Aneurisma verdadeiro, tipo sacular. A parede fica abaulada localmente e pode estar enfraquecida, mas permanece intacta. (C) Aneurisma verdadeiro, tipo fusiforme. Observa-se dilatação circunferencial do vaso. (D) Aneurisma falso. A parede está rompida, criando uma coleção de sangue (hematoma) limitada externamente por tecidos extravasculares aderentes. (E) Dissecção. O sangue infiltrou a parede do vaso e separou (dissecou) as suas camadas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os aneurismas podem ser classificados de acordo com a sua forma (Fig. 10.17). Os *aneurismas saculares* são divertículos discretos que variam entre 5 cm e 20 cm de diâmetro, que frequentemente contêm trombos. Os *aneurismas fusiformes* se caracterizam por dilatações circunferenciais de até 20 cm de diâmetro; eles envolvem mais comumente o arco aórtico, a aorta abdominal ou as artérias ilíacas.

Patogenia

As artérias são tecidos dinâmicos que devem suportar o constante estresse mecânico do fluxo sanguíneo pulsátil. Os aneurismas ocorrem quando as alterações nas CMLs ou MEC comprometem a integridade estrutural da camada média arterial. Entre os fatores envolvidos na formação do aneurisma estão:

- *Síntese inadequada ou anormal de tecido conjuntivo*. Várias doenças hereditárias raras fornecem informações sobre quais tipos de anormalidades podem causar a formação dos aneurismas. Como descrito anteriormente, o TGF-β regula a proliferação de CMLs e a síntese de matriz. Dessa forma, mutações nos receptores de TGF-β ou um menor estímulo das suas vias de sinalização resultam em defeitos na síntese de elastina e de colágeno; os aneurismas em tais indivíduos podem se romper facilmente mesmo quando pequenos. Na *síndrome de Marfan* (Cap. 7), a síntese defeituosa da proteína estrutural *fibrilina* promove o aumento da biodisponibilidade de TGF-β na parede da aorta, com subsequente dilatação devido à sinalização desregulada e progressiva perda do tecido elástico. A síntese de colágeno tipo II defeituoso que leva à formação de aneurisma é um achado característico da *síndrome de Ehlers-Danlos* tipo IV (Cap. 7).
- *Degradação excessiva do tecido conjuntivo*. O aumento da expressão de metaloprotease na matriz, por macrófagos na placa aterosclerótica, pode contribuir para o desenvolvimento do aneurisma pela degradação da MEC arterial na parede da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

artéria. Da forma semelhante, a diminuição da expressão dos inibidores teciduais de metaloprotease também pode inclinar o equilíbrio para a degradação da MEC. Uma predisposição genética, para formação de aneurisma em um quadro da inflamação, pode estar relacionada com polimorfismos nesses fatores.

- *Perda das CMLs lisas ou alteração fenotípica no padrão de síntese das CMLs*. O espessamento aterosclerótico da íntima pode causar isquemia interna na média por aumentar a distância da difusão do lúmen. Inversamente, a hipertensão sistêmica pode causar estreitamento luminal dos *vasa vasorum* da aorta, promovendo isquemia externa da média. Essa isquemia resulta em perda das CMLs, bem como em "alterações degenerativas" da aorta, que incluem fibrose (substituição do tecido elástico distensível), síntese deficiente de MEC e acúmulos de grandes quantidades de proteoglicanos amorfos. Histologicamente, essas alterações são coletivamente chamadas *degeneração cística da média* (Fig. 10.18), embora nenhum cisto verdadeiro seja formado. Essas alterações são inespecíficas; elas podem ocorrer sempre que há síntese de MEC defeituosa, incluindo distúrbios genéticos, como a síndrome de Marfan, e condições adquiridas como o escorbuto.

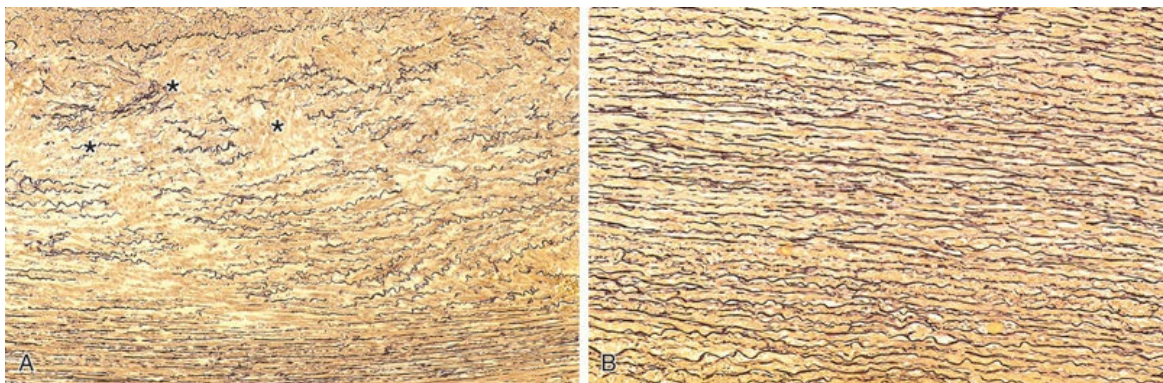



FIGURA 10.18 Degeneração cística da média. (A) Corte transversal da camada média da aorta de um paciente com síndrome de Marfan, exibindo acentuada fragmentação da elastina e formação de áreas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desprovidas de elastina, que se assemelham a espaços císticos (*asteriscos*). (B) Camada média normal para comparação, exibindo padrão regular de camadas do tecido elástico. Em (A) e (B), a elastina está corada em *preto*.

As duas principais condições predisponentes para aneurisma da aorta são aterosclerose e hipertensão. A aterosclerose é o fator principal nos aneurismas da aorta abdominal, enquanto a hipertensão está associada ao aneurisma da aorta ascendente. Outras condições que enfraquecem a parede dos vasos e favorecem a formação dos aneurismas incluem trauma, vasculite (ver adiante), defeitos congênitos e infecção, então denominados "aneurismas micóticos". Os aneurismas micóticos podem resultar de (1) embolização de um êmbolo séptico, geralmente como complicação de uma endocardite infecciosa; (2) extensão de um processo supurativo adjacente; ou (3) infecção direta de uma parede arterial por invasão de microrganismos circulantes. A sífilis terciária é uma causa rara de aneurisma da aorta. A predileção das espiroquetas pelos *vasa vasorum* da parte ascendente da aorta torácica – e a consequente resposta imune a esses microrganismos – resulta em *endarterite obliterante*, que compromete o fluxo sanguíneo para a média; a lesão isquêmica resultante causa dilatação aneurismática que ocasionalmente pode envolver o anel valvar aórtico.

Aneurisma da Aorta Abdominal

Os aneurismas que ocorrem como consequência da aterosclerose são mais comuns na aorta abdominal e nas artérias ilíacas comuns, e também podem envolver o arco aórtico e o segmento descendente da aorta torácica. Os aneurismas da aorta abdominal (AAAs) ocorrem mais frequentemente em homens e em tabagistas e raramente desenvolvem-se antes dos 50 anos de idade. A aterosclerose é uma das principais causas de AAA, mas outros fatores contribuem claramente, uma vez que a incidência é inferior a 5% em homens com mais de 60 anos, apesar da presença quase universal de aterosclerose da aorta abdominal nessa população.

Na maioria dos casos, o AAA resulta da degradação da MEC

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mediada por enzimas proteolíticas liberadas por infiltrados inflamatórios nas lesões ateroscleróticas. As placas ateroscleróticas também comprometem a difusão de nutrientes e resíduos, entre o lúmen vascular e a parede arterial, essa alteração apresenta efeitos deletérios sobre a MEC na camada média. Por causa desta combinação de efeitos, a média sofre degeneração e necrose, o que resulta em adelgaçamento da parede arterial. Uma predisposição familiar para AAA, independentemente da predisposição genética para aterosclerose ou hipertensão, parece ser um fator identificado em alguns indivíduos. Deve ser enfatizado que os tabagistas que desenvolvem AAA tendem a apresentar doença pulmonar obstrutiva crônica mais grave, particularmente enfisema, o que sugere que esses pacientes são constitucionalmente predispostos a desenvolver distúrbios associados à degradação da MEC.

Morfologia

Os aneurismas da aorta abdominal geralmente ocorrem entre as artérias renais e a bifurcação da aorta; eles podem ser saculares ou fusiformes, com até 15 cm de diâmetro e 25 cm de comprimento (Fig. 10.19). Na grande maioria dos casos, a aterosclerose extensa está presente, com adelgaçamento e destruição focal da média subjacente. O saco aneurismático usualmente contém trombo mural de consistência mole, laminado e mal organizado, que pode preencher a maior parte do segmento dilatado. Não raramente, os AAAs estão acompanhados por aneurismas nas artérias ilíacas menores. A seguir, descrevemos algumas das formas menos comuns de aneurismas da aorta:

- **AAAs inflamatórios** constituem um subtipo distinto caracterizado por fibrose periaórtica densa contendo abundante inflamação linfoplasmocitária com muitos macrófagos e células gigantes.
- Um subconjunto de AAA inflamatório pode ser uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

manifestação vascular de uma entidade recentemente reconhecida chamada **doença relacionada com a imunoglobulina G4 (IgG4).** Este distúrbio é marcado por fibrose do tecido associada à frequente infiltração de plasmócitos que expressam IgG4. Conforme discutido no Capítulo 5, as doenças relacionadas com a IgG4 também podem afetar vários tecidos, incluindo pâncreas, sistema biliar, glândula tireoide e glândulas salivares. Os indivíduos afetados desenvolvem aortite e periaortite que enfraquecem a parede de forma suficiente, em alguns casos, para dar origem aos aneurismas. O reconhecimento desta entidade é importante, pois responde bem ao tratamento com esteroides.

- Os **AAAs micóticos** ocorrem quando microrganismos circulantes (como na bacteremia da endocardite infecciosa) semeiam a parede do aneurisma ou o trombo associado; a supuração resultante acelera a destruição medial e pode causar rápida dilatação e ruptura.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

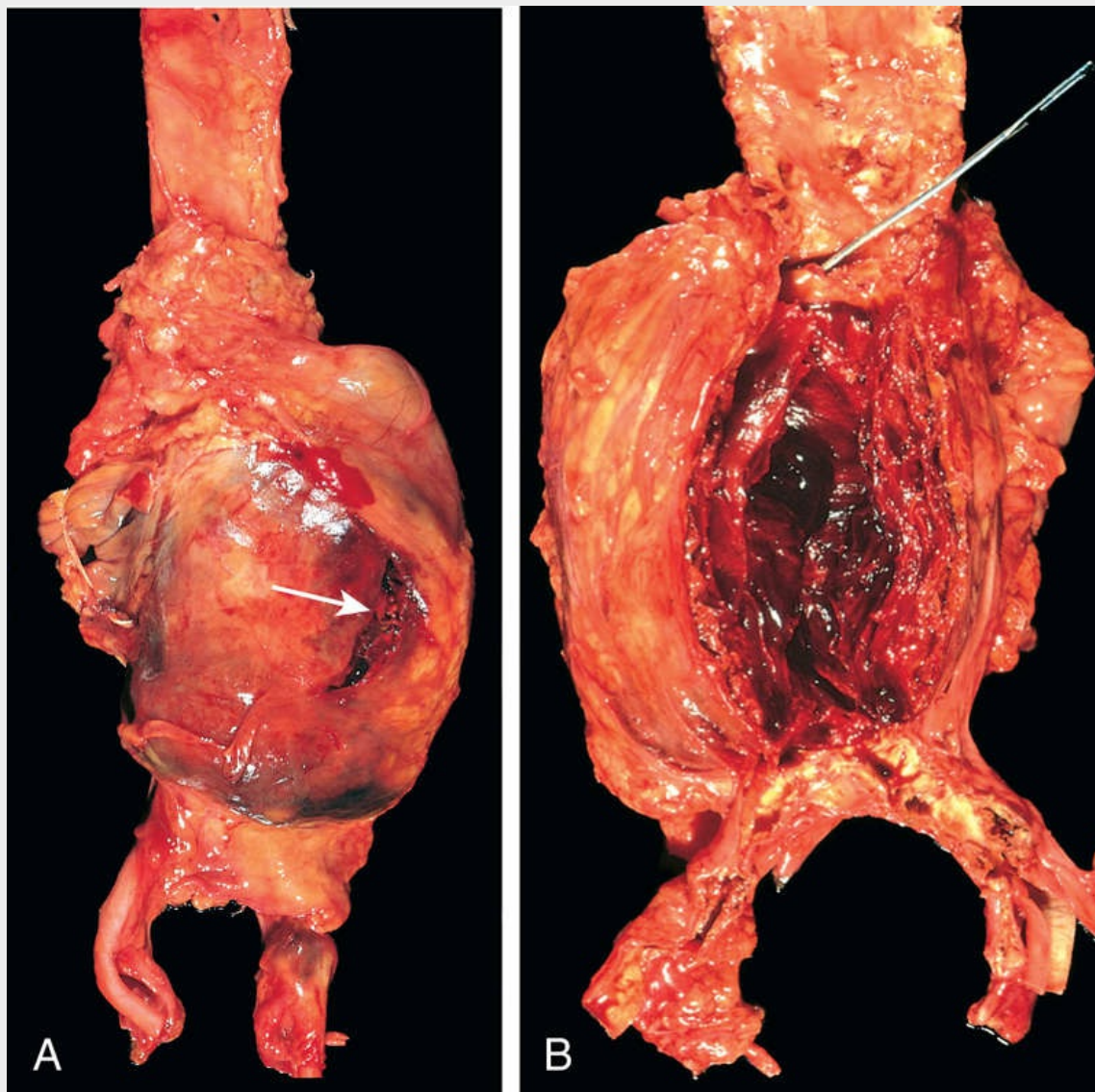



FIGURA 10.19 Aneurisma da aorta abdominal. (A) O local externo de ruptura de um grande aneurisma da aorta está indicado por uma *seta*. (B) Visão da aorta após a abertura, exibindo a localização da ruptura no trato indicado pela *sonda*. A parede do aneurisma está enfraquecida e o lúmen está preenchido por um grande trombo extenso em organização.

Consequências Clínicas

As manifestações clínicas do AAA incluem:

- *Obstrução* de um vaso ramificado da aorta (p. ex., artérias

******ebook converter DEMO Watermarks*******

renais, ilíacas, vertebrais ou mesentéricas), resultando em isquemia distal dos rins, pernas, medula espinal ou trato gastrointestinal, respectivamente.

- *Embolia* de material ateromatoso (p. ex., cristais de colesterol) ou trombo mural.
- *Impacto em estruturas adjacentes* (p. ex., compressão do ureter ou erosão das vértebras pelo aneurisma em expansão).
- *Uma massa abdominal* (frequentemente pulsátil palpável) que simula um tumor.
- *Ruptura* na cavidade peritoneal ou nos tecidos retroperitoneais, levando a hemorragias graves, muitas vezes fatais.

O risco de ruptura está relacionado com o tamanho do AAA. Com 4 cm ou menos de diâmetro, frequentemente não há rompimento; no entanto, aneurismas entre 4 cm e 5 cm apresentam risco de ruptura de 1% ao ano. O risco sobe para 11%, ao ano, para AAAs com 5 cm a 6 cm de diâmetro e para 25% nos aneurismas maiores de 6 cm de diâmetro. Assim, os aneurismas com 5 cm de diâmetro ou mais são tratados cirurgicamente por colocação de enxertos protéticos tubulares abertos ou com a inserção endoluminal de enxerto com *stent* (estrutura tubular expansível, recoberta por malha metálica). A cirurgia no momento oportuno é fundamental, uma vez que a taxa de mortalidade para os procedimentos cirúrgicos eletivos é de aproximadamente 5%, enquanto a taxa de mortalidade de cirurgia de emergência após ruptura de um AAA é de aproximadamente 50%.

Um ponto importante a destacar é que, como a aterosclerose é uma doença sistêmica, um paciente com AAA apresenta maior probabilidade de desenvolver aterosclerose em outros leitos vasculares e risco significativamente maior de evoluir para cardiopatia isquêmica e acidente vascular encefálico.

Aneurisma da Aorta Torácica

Os aneurismas da aorta torácica estão mais comumente associados à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hipertensão, valva aórtica bicúspide e síndrome de Marfan. Menos comumente, os distúrbios causados por mutações na via de sinalização de TGF-β são agentes causais. Estes aneurismas se manifestam com os seguintes sinais e sintomas:

- *Dificuldade respiratória ou alimentar* em virtude da compressão das vias aéreas ou esofágicas, respectivamente, devido à invasão das estruturas mediastinais.
- *Tosse persistente* devido à irritação dos nervos laríngeos recorrentes.
- *Dor* causada por erosão óssea (ou seja, arcos costais e corpo das vértebras).
- *Cardiopatia* devido à insuficiência valvular ou ao estreitamento dos óstios coronarianos; insuficiência cardíaca induzida por incompetência valvular aórtica.
- *Dissecção ou ruptura da aorta.*

Dissecção da Aorta

A dissecção da aorta ocorre quando o sangue se espalha nos planos laminares da média, formando um canal preenchido de sangue dentro da parede aórtica (Fig. 10.20). O desenvolvimento desse processo pode ser catastrófico se houver rompimento da dissecção através da adventícia e escape para os espaços adjacentes. A dissecção aórtica não precisa estar associada à dilatação da aorta; logo, o nome antigo *aneurisma dissecante* deve ser evitado. A dissecção da aorta ocorre principalmente em dois grupos de idade: (1) homens entre 40 e 60 anos de idade com histórico familiar de hipertensão (mais de 90% dos casos) e (2) pacientes jovens com anormalidades no tecido conjuntivo que afetam a aorta (p. ex., síndrome de Marfan). As dissecções também podem ser iatrogênicas (p. ex., complicação de canulação arterial durante cateterismo diagnóstico ou *bypass* cardiopulmonar).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

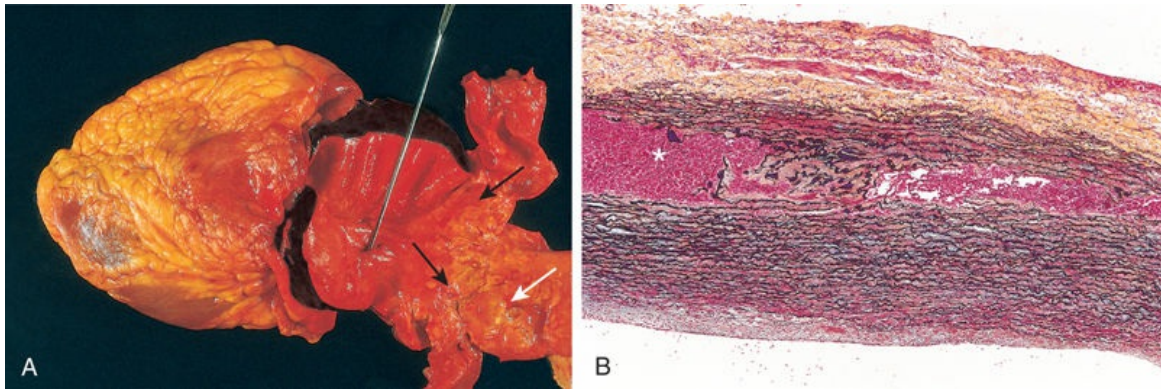



FIGURA 10.20 Dissecção da aorta. (A) Aorta aberta com dissecção proximal originada de pequena laceração oblíqua da íntima (*identificada pela sonda*) associada a um hematoma intramural. Observa-se que a laceração da íntima ocorreu em região com ausência de placa aterosclerótica. O limite distal do hematoma intramural (*setas pretas*) está situado na margem de uma grande área de aterosclerose (*seta branca*) que impediu a propagação da dissecção. (B) Preparo histopatológico exibindo a dissecção e o hematoma intramural (*asterisco*). As camadas elásticas da aorta estão coradas de *preto* e o sangue está em *vermelho* neste corte, corado pela coloração de Movat.

Raramente a gravidez está associada à dissecção da aorta (ou de outro vaso) (cerca de 10 a 20 casos por 1 milhão de nascimentos). Isso geralmente ocorre durante ou após o terceiro trimestre, e pode estar relacionado com o remodelamento vascular induzido por hormônio e ao estresse hemodinâmico do período perinatal. A dissecção é incomum na presença de aterosclerose substancial ou outras causas de cicatriz da média, presumivelmente porque a fibrose medial inibe a propagação do hematoma dissecante (Fig. 10.20).

Patogenia

A hipertensão é o principal fator de risco para a dissecção da aorta. A aorta de pacientes hipertensos apresenta estreitamento dos *vasa vasorum* associado a alterações degenerativas da MEC e perda variável de CMLs da média. Isso sugere que a lesão causada pela diminuição do fluxo através dos *vasa vasorum* seja um fator contribuinte. A elevação abrupta e transitória na pressão sanguínea, como a que ocorre com uso de cocaína, também é conhecida como uma causa de dissecção da aorta. Muitas outras dissecções estão relacionadas com os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

distúrbios, hereditários ou adquiridos, do tecido conjuntivo que originam MEC anormal da aorta, incluindo: a síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV e defeitos do metabolismo do cobre.

O estímulo desencadeador para a ruptura e subsequente hemorragia intramural não é identificado na maioria dos casos. No entanto, uma vez que a ruptura tenha ocorrido, o sangue sob pressão sistêmica disseca através da média ao longo dos planos laminares. Consequentemente, a terapia agressiva de redução da pressão pode ser efetiva na limitação de uma dissecção em evolução. Em casos raros, a ruptura do *vasa vasorum* pode dar origem a um hematoma intramural sem ruptura da íntima.

Morfologia

Na maioria das dissecções, a ruptura da íntima marca o ponto de origem e é encontrada na parte ascendente da aorta a cerca de 10 cm da valva da aorta (Fig. 10.20A). Essas rupturas geralmente apresentam uma orientação transversal ou oblíqua e entre 1 cm a 5 cm de comprimento, com bordas afiadas e irregulares. O plano de dissecção pode apresentar extensão retrógrada em direção ao coração ou distal, e ocasionalmente penetra nas artérias ilíacas e femorais, com localização frequente entre o terço médio e o exterior da média (Fig. 10.20B).

A ruptura externa causa hemorragia grave ou resulta em tamponamento cardíaco se ocorrer no saco pericárdico. Em alguns casos (afortunados), o hematoma dissecante entra novamente no lúmen da aorta através de uma segunda ruptura distal da íntima, criando um segundo canal vascular dentro da média (a chamada "aorta de duplo cano"). Com o passar do tempo, esse canal falso torna-se endotelializado formando uma dissecção crônica.

Na maioria dos casos, nenhum defeito causal subjacente específico é identificado na parede da aorta. A lesão histologicamente detectada, mais frequente, é a **degeneração cística da média** descrita anteriormente, que é caracterizada pela perda ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

necrose de CMLs, fragmentação do tecido elástico e acúmulo de MEC amorfa, rica em proteoglicanos (Fig. 10.18). A inflamação caracteristicamente está ausente. O dano reconhecível da média parece não ser um pré-requisito para a dissecção nem uma garantia de que a dissecção seja iminente. Ocasionalmente, as dissecações ocorrem no quadro de degeneração medial aparentemente trivial, enquanto alterações degenerativas evidentes podem ser observadas na necrópsia de indivíduos sem dissecção.

Consequências Clínicas

As manifestações clínicas da dissecção dependem, principalmente, da porção da aorta afetada; as complicações mais graves envolvem as dissecções da aorta proximal e do arco aórtico. Desse modo, as dissecções aórticas, em geral, são classificadas em dois tipos (Fig. 10.21):

- *Lesões proximais (dissecções tipo A)* acometem a parte ascendente da aorta, com ou sem envolvimento da parte descendente da aorta (DeBakey tipo I ou tipo II, respectivamente)
- *Lesões distais (dissecções tipo B),* geralmente, iniciam-se distalmente à artéria subclávia (DeBakey tipo III)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

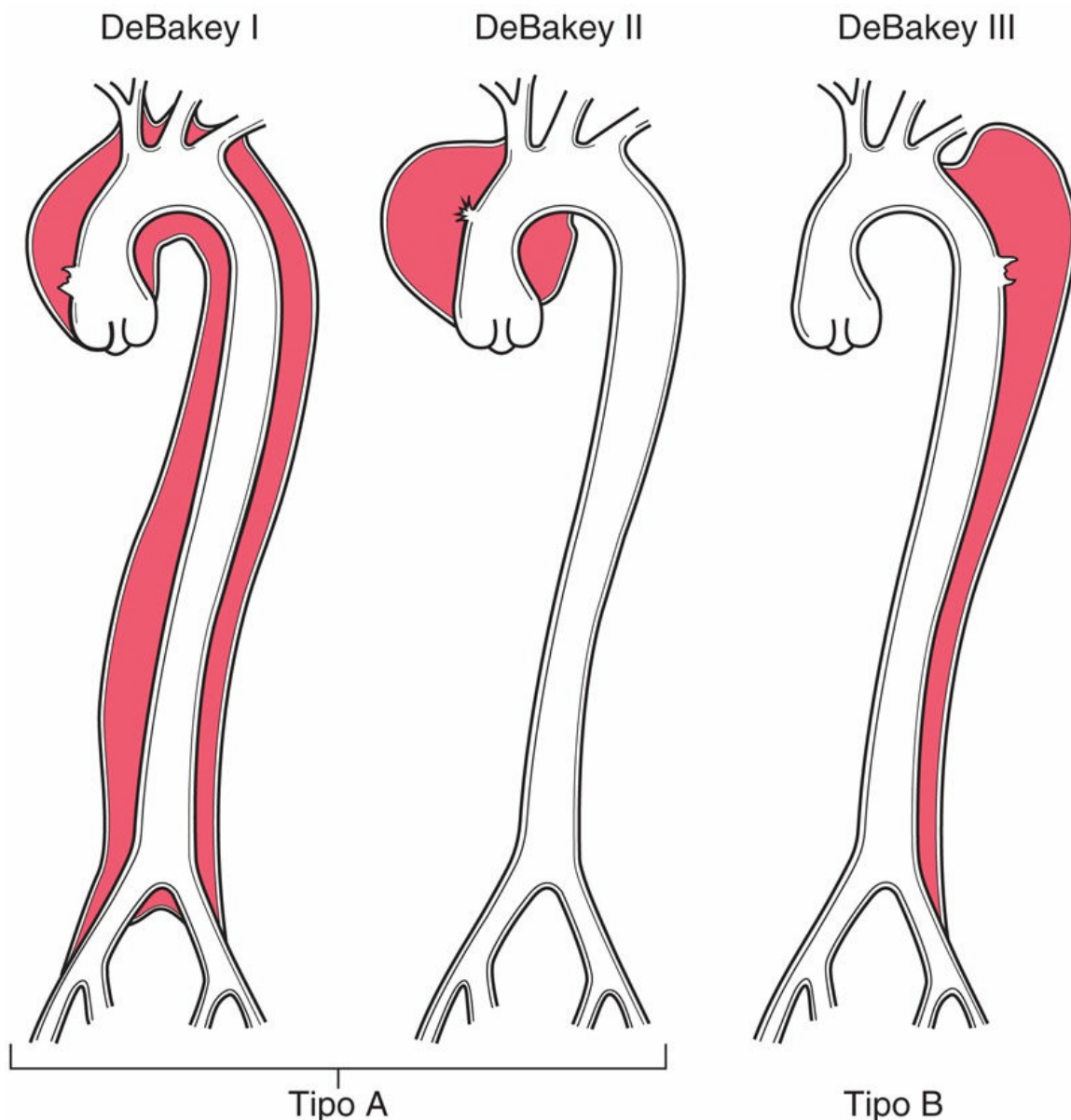



FIGURA 10.21 Classificação das dissecções. A dissecção tipo A (proximal) envolve a parte ascendente da aorta, sendo parte de uma dissecção mais extensa (classificação de DeBakey tipo I) ou isoladamente (classificação de DeBakey tipo II). A dissecção tipo B (distal ou classificação de DeBakey tipo III) origina-se após a saída dos grandes vasos. As dissecações do tipo A geralmente apresentam complicações mais graves e mortalidade associada

Os sintomas clínicos clássicos da dissecção da aorta são: início súbito de dor lancinante, geralmente começando na região anterior do tórax, irradiando-se para o dorso entre as escápulas e na direção descendente, à medida que há progressão da dissecção. A causa mais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

comum de óbito é a ruptura da dissecção nas cavidades pericárdica, pleural ou peritoneal. A dissecção retrógrada para a raiz da aorta pode causar rompimento fatal do aparelho valvular aórtico ou compressão das artérias coronárias. As manifestações clínicas comuns a partir do envolvimento cardíaco incluem tamponamento, insuficiência da aorta e infarto do miocárdio. Outras complicações estão relacionadas com a extensão da dissecção para as grandes artérias do pescoço e renal, artérias mesentéricas ou ilíacas, e qualquer uma pode apresentar obstrução vascular. De forma semelhante, a compressão das artérias espinais pode causar mielite transversa.

Nas dissecções do tipo A, o diagnóstico rápido e o estabelecimento de terapia intensiva anti-hipertensiva, associada à cirurgia de redução da ruptura na íntima da aorta, pode salvar 65 a 85% dos pacientes. Entretanto, a taxa de mortalidade aproxima-se de 70% nos pacientes com hemorragia ou sintomas relacionados com a isquemia distal, e a taxa de sobrevida global em 10 anos para esses pacientes é de apenas 40 a 60%. A maioria das dissecções do tipo B pode ser tratada de forma conservadora, pois os pacientes apresentam taxa de sobrevida de 75% se tratados cirurgicamente ou apenas com medicamentos anti-hipertensivos.

Resumo

Aneurismas e dissecções

- Os aneurismas são dilatações congênitas ou adquiridas dos vasos sanguíneos ou do coração que envolve toda a espessura da parede vascular. As complicações relacionadas com os aneurismas incluem ruptura, trombose e embolização.
- As dissecções ocorrem quando há entrada de sangue na parede de um vaso havendo separação das camadas. As complicações originadas são rupturas ou obstruções dos vasos ramificados da aorta.
- Os aneurismas e as dissecções resultam do enfraquecimento

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estrutural da parede do vaso provocado por perda de CMLs ou quantidade insuficiente de MEC, podendo ser consequência de isquemia, defeitos genéticos ou defeitos na remodelação da matriz.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Vasculite

Vasculite é um termo geral para caracterizar a inflamação da parede dos vasos. Os dois mecanismos patogênicos mais comuns da vasculite são inflamação imunomediada e invasão vascular direta por agentes infecciosos. As infecções também podem, indiretamente, causar vasculite imunomediada (p. ex., gerando imunocomplexos ou desencadeando reatividade cruzada). Em qualquer paciente, é fundamental distinguir entre mecanismos infecciosos e imunológicos porque o tratamento imunossupressor é adequado para a vasculite imune, mas pode exacerbar a vasculite infecciosa. Lesões físicas e químicas, inclusive as decorrentes da radiação, trauma mecânico e toxinas, também podem causar vasculite.

Cerca de 20 formas primárias de vasculite são reconhecidas e os esquemas de classificação tentam (com sucesso variável) agrupá-las de acordo com o diâmetro do vaso, o papel dos imunocomplexos, a presença de autoanticorpos específicos, a formação de granulomas, a especificidade de órgãos e até a demografia populacional (Tabela 10.4 e Fig. 10.22).

Tabela 10.4

Formas Primárias de Vasculite

	Arterite de Células Gigantes	Granulomatose com Poliangeíte	Síndrome de Churg-Strauss	Poliarterite Nodosa	Vasculite Leucocitoclástica	Doença de Buerger
Locais Envolvidos						
Aorta	+	-	-	-	-	-
Artérias de médio calibre	+	+	+	+	-	+
Artérias de pequeno calibre	-	+	+	+	+	+
Capilares	-	-	-	-	+	-
Veias	-	-	-	-	+	+
Células Inflamatórias Presentes						

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Linfócitos	+	+	+	±	±	±
Macrófagos	+	+	+	±	±	±
Neutrófilos	Raro	+	+	±	±	±
Eosinófilos	Muito raros	±	Requisito	±	±	±
Outras Características						
Granulomas	±*	Requisito*	±	-	-	-
Células gigantes	Frequente; não requeridas	±	-	-	-	-
Tromboses	±	±	±	±	±	Requisito
Soropositividade para ANCA	-	+	+	±	-	-
Histórico clínico	>40 anos de idade; ± polimialgia reumática	Qualquer	Asma, atopia	Qualquer	Qualquer	Jovem tabagis do gên mascul

ANCA, Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos. (De Seidman MA, Mitchell RN: Surgical pathology of small-and medium-sized vessels. In Winters, GL, ed., *Current concepts in cardiovascular pathology,* Philadelphia, 2012, Saunders.)

Os granulomas de granulomatose com poliangeíte são maiores, alcançando os espaços entre vasos e associados a áreas de necrose tecidual.

* Os granulomas da arterite de células gigantes são encontrados dentro da parede do vaso como parte da inflamação que compreende a vasculite, mas não precisam estar presentes para a confirmação do diagnóstico.

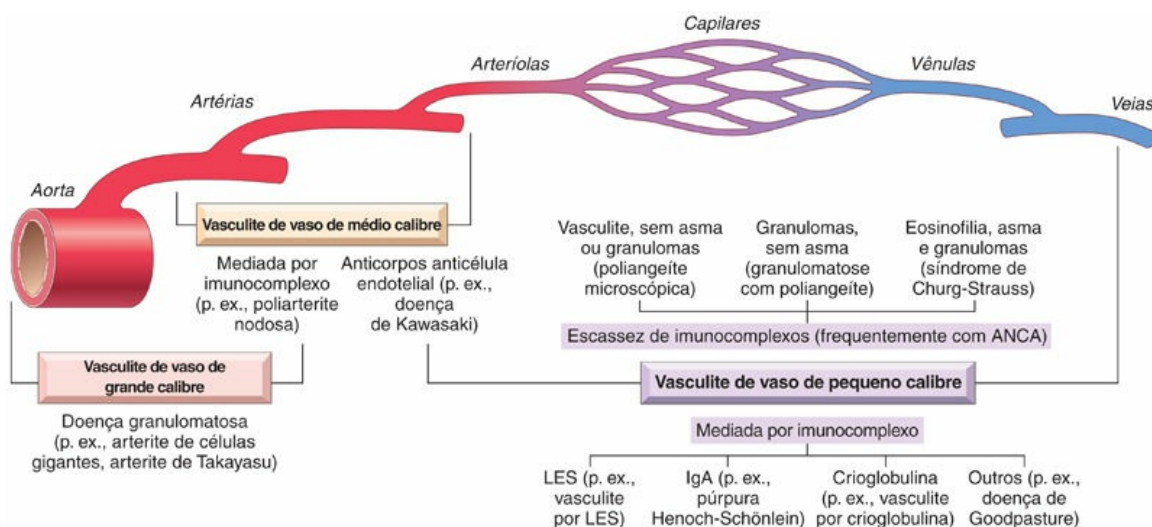



FIGURA 10.22 Sítios vasculares envolvidos nas vasculites mais comuns e suas etiologias presuntivas. Observe que há sobreposição considerável nas distribuições. *ANCA*, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos; *IgA*, imunoglobulina A; *LES*, lúpus eritematoso sistêmico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(Dados de Jennette JC, Falk RJ: Nosology of primary vasculitis, Curr Opin Rheumatol 19:17, 2007.)

As possíveis manifestações clínicas são variadas, mas dependem em grande parte do leito vascular específico que é afetado. Além dos achados referentes ao(s) tecido(s) afetado(s), geralmente há sinais e sintomas de inflamação sistêmica, como febre, mialgia, artralgias e mal-estar. Existe uma considerável sobreposição clínica e patológica entre essas entidades, como será evidente a partir da discussão de formas individuais abaixo.

Vasculite Não Infecciosa

Os principais mecanismos imunológicos que iniciam a vasculite são:

- Deposição dos imunocomplexos
- Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos
- Anticorpos anticélulas endoteliais
- Células T autorreativas

Vasculite Associada a Imunocomplexos

Essa forma de vasculite é observada em distúrbios imunológicos, como no lúpus eritematoso sistêmico (Cap. 5), que se associam à produção de autoanticorpos. As lesões vasculares se assemelham àquelas encontradas em distúrbios experimentais mediados por imunocomplexos, como o fenômeno de Arthus e a doença do soro, e em muitos casos que contenham anticorpos e elementos do sistema do complemento facilmente identificáveis. No entanto, com frequência, esse tipo de vasculite representa um desafio diagnóstico. Somente em raras ocasiões é possível identificar o antígeno responsável pela formação do imunocomplexo. Apesar de os imunocomplexos serem detectados ocasionalmente no sangue, na maioria dos casos não está bem estabelecido se os complexos patogênicos antígeno-anticorpo são depositados a partir da circulação ou de forma *in situ*. Na verdade, em muitos casos suspeitos, mesmo os depósitos de antígenos-anticorpos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

são escassos, talvez porque os imunocomplexos tenham sido degradados no momento do preparo do material da biópsia.

A deposição dos imunocomplexos está envolvida nas seguintes vasculites:

- *Vasculite associada à hipersensibilidade a fármacos*. Em alguns casos, os fármacos (p. ex., penicilina) atuam como haptenos ligando-se às proteínas do hospedeiro; em outros casos, os agentes etiológicos são as próprias proteínas estranhas (p. ex., estreptocinase). Em ambos os casos, os anticorpos dirigidos contra as proteínas modificadas pelos fármacos ou contra moléculas estranhas resultam na formação dos imunocomplexos. As manifestações clínicas podem ser discretas e autolimitadas ou graves e até mesmo fatais, sendo as lesões cutâneas as manifestações mais comuns. É importante considerar que a hipersensibilidade medicamentosa pode causar vasculite, uma vez suspenso o agente agressor, geralmente há resolução.
- *Vasculite secundária a infecções.* Nesse tipo de vasculite, os anticorpos atuam contra os constituintes microbianos que podem formar imunocomplexos circulantes e se depositar nas lesões vasculares. Em até 30% dos pacientes com *poliarterite nodosa* (discutida com detalhes mais adiante), a vasculite pode ser atribuída à formação de imunocomplexos compostos por antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) e anticorpo anti-HBsAg.

Anticorpos Anticitoplasma dos Neutrófilos

Muitos pacientes com vasculite apresentam anticorpos circulantes que reagem com antígenos citoplasmáticos de neutrófilos, os chamados “anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCAs)”. Os ANCAs são um grupo heterogêneo de autoanticorpos dirigidos contra constituintes (principalmente enzimas) de grânulos primários de neutrófilos, lisossomas de monócitos e células endoteliais (CEs). Os ANCAs são marcadores de diagnóstico muito úteis; seus títulos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

geralmente refletem a gravidade clínica, e um aumento nos títulos após períodos de quiescência é preditivo da recorrência da doença. Embora inúmeros ANCAs tenham sido descritos, dois são mais importantes, e são classificados de acordo com a especificidade do antígeno:

- *Antiproteinase*-3 *(PR3-ANCA)*, anteriormente denominado *c-ANCA*. O PR3 é um constituinte de grânulos azurófilos de neutrófilos que compartilha homologia com vários peptídeos microbianos, o que possivelmente explica a geração de PR3-ANCA. Os PR3-ANCAs estão associados a *poliangeíte com granulomatos*e (ver mais adiante).
- *Antimieloperoxidase (MPO-ANCA)*, anteriormente denominado *p-ANCA*. A MPO é um constituinte do grânulo lisossômico envolvido na geração de radicais livres de oxigênio (Cap. 3). Os MPO-ANCAs são induzidos por vários agentes terapêuticos, particularmente propiltiouracil (usado para tratar o hipertireoidismo). Os MPO-ANCAs estão associados à *poliangeíte microscópica* e *à síndrome de Churg-Strauss* (ver mais adiante).

A estreita associação entre os títulos de ANCA e a atividade da doença sugere um papel patogênico desses anticorpos. Observe que os ANCAs podem ativar diretamente os neutrófilos, estimulando a liberação de espécies reativas de oxigênio e enzimas proteolíticas; nos leitos vasculares, isso pode levar à lesão das CEs. Enquanto os alvos antigênicos dos ANCAs são principalmente intracelulares (e, portanto, geralmente não são acessíveis para anticorpos circulantes), atualmente está claro que os antígenos ANCA (especialmente PR3) são expressos constitutivamente em níveis baixos na membrana plasmática ou são translocados para a superfície celular em leucócitos ativados e apoptóticos.

Uma sequência patogênica plausível para o desenvolvimento da vasculite por ANCA envolve o seguinte:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Fármacos ou antígenos microbianos reativos induzem formação de ANCA; alternativamente, a expressão superficial em leucócitos ou a liberação de PR3 e MPO (em um cenário de infecção) incitam o desenvolvimento de ANCA em um indivíduo suscetível.
- Os estímulos inflamatórios subsequentes provocam a liberação de citocinas, como o TNF, que aumentam a expressão superficial de PR3 e MPO em neutrófilos e outros tipos de células.
- Os ANCAs se ligam a estas células ativadas pelas citocinas, causando maior ativação de neutrófilos.
- Os neutrófilos ativados por ANCA causam lesão das CEs ao liberar os constituintes dos grânulos e elaborar espécies reativas de oxigênio.

Os autoanticorpos ANCA são direcionados contra constituintes celulares e não formam imunocomplexos circulantes, nem as lesões vasculares tipicamente contêm anticorpos e complementos demonstráveis; portanto, as vasculites associadas à ANCA são frequentemente descritas como “pauci-imunes”. De fato, os ANCAs direcionados contra proteínas diferentes de PR3 e MPO às vezes são observadas em pacientes com transtornos inflamatórios não vasculíticos (p. ex., doença inflamatória intestinal, colangite esclerosante e artrite reumatoide).

Anticorpos Anticélulas Endoteliais e Células T Autorreativas

Os anticorpos contra as CEs estão subjacentes a certas vasculites, como na doença de Kawasaki (discutida mais adiante). As células T autorreativas causam lesões em algumas formas de vasculites caracterizadas pela formação de granulomas.

Apresentamos a seguir uma breve visão geral de várias das vasculites mais bem caracterizadas. Embora cada uma seja apresentada como uma entidade distinta, deve-se reconhecer que muitos casos de vasculite não apresentam uma constelação clássica ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

possuem características que podem ser difíceis de classificar.

Arterite (Temporal) de Células Gigantes

A arterite (temporal) de células gigantes é uma doença inflamatória crônica, tipicamente com inflação granulomatosa, que afeta principalmente as artérias de grande a pequeno calibre na cabeça. As artérias temporais não são mais vulneráveis do que as outras artérias, mas seu nome foi usado para denominar esse distúrbio porque o diagnóstico normalmente é estabelecido por meio de biópsia desses vasos. As artérias vertebrais e oftálmicas, bem como a aorta (*aortite de células gigantes*), são outros locais comuns de envolvimento. Como a vasculite da artéria oftálmica pode levar à cegueira repentina e permanente, os indivíduos afetados devem ser diagnosticados rapidamente e tratados imediatamente. É a forma mais comum de vasculite entre idosos em países desenvolvidos.

Patogenia

A arterite de células gigantes ocorre como resultado da resposta imune mediada por células T contra um antígeno da parede vascular ainda não caracterizado. Citocinas pró-inflamatórias (especialmente o TNF) e os anticorpos anti-CEs também podem contribuir para esse processo. A inflamação granulomatosa característica, uma associação com certos haplótipos de MHC de classe II e a excelente resposta terapêutica aos esteroides, apoiam fortemente uma etiologia imunológica. A predileção pelos vasos da cabeça permanece inexplicável, embora uma hipótese seja de que os vasos em várias partes do corpo se desenvolvem a partir de distinto *anlagem* ("programa inicial" de desenvolvimento) e podem, portanto, expressar antígenos únicos.

Características Clínicas

A arterite temporal é rara antes dos 50 anos de idade. Sinais e sintomas podem ser vagos e constitucionais (p. ex., febre, fadiga, perda de peso) ou tomar a forma de dor facial ou cefaleia, mais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

intensas ao longo da artéria temporal superficial, que é doloroso à palpação. Os sintomas oculares (associados ao envolvimento da artéria oftálmica) aparecem abruptamente em cerca de 50% dos pacientes; estes variam de diplopia até completa perda de visão. O diagnóstico depende da biópsia e da histologia. No entanto, como a inflamação vascular é irregular, um resultado de biópsia negativo não exclui o diagnóstico. As terapias com corticosteroides ou anti-TNF são tratamentos eficazes.

Morfologia

Na arterite de células gigantes, as alterações patológicas são notoriamente irregulares ao longo dos vasos afetados. Os segmentos arteriais envolvidos exibem espessamento nodular da íntima (e tromboses ocasionais) que reduzem o diâmetro do vaso e causam isquemia distal. A grande maioria das lesões exibe **inflamação granulomatosa** dentro da média interna centrada na membrana elástica interna; existe um infiltrado de linfócitos e macrófagos, com células gigantes multinucleadas e **fragmentação da lâmina elástica interna** (Fig. 10.23). Em até 25% dos casos, granulomas e células gigantes estão ausentes, e as lesões exibem apenas uma panarterite inespecífica com um infiltrado misto de inflamação aguda e crônica. A cicatrização é marcada por espessamento da íntima, adelgaçamento e cicatrização medial e fibrose da adventícia. Caracteristicamente, são observadas lesões em diferentes estágios de desenvolvimento dentro da mesma artéria.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

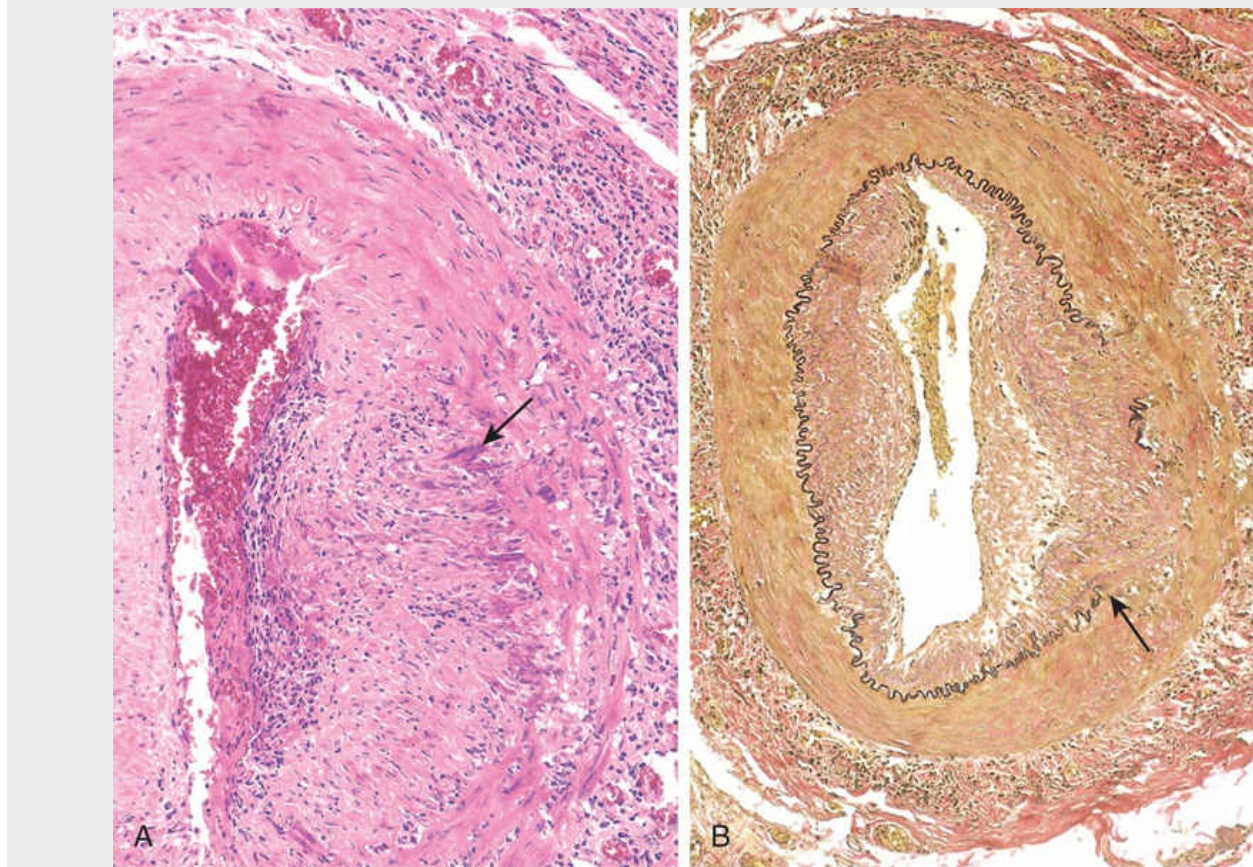



FIGURA 10.23 Arterite temporal (célula gigante). (A) Corte histológico da artéria temporal, corado por hematoxilina-eosina, exibindo células gigantes próximas à membrana elástica interna fragmentada (*seta*), juntamente com inflamação da média e adventícia. (B) Coloração do tecido elástico demonstrando destruição focal da membrana elástica interna (*seta*) e enfraquecimento medial e cicatrização.

Arterite de Takayasu

A arterite de Takayasu é uma vasculite granulomatosa das artérias de médio e grande calibre, caracterizada, principalmente, por apresentar distúrbios oculares e acentuado enfraquecimento dos pulsos nas extremidades superiores (daí o nome alternativo, *doença sem pulso*). Esse transtorno se manifesta por cicatrização transmural e espessamento da aorta – particularmente o arco aórtico e os grandes vasos – com estreitamento luminal grave dos principais ramos vasculares (Fig. 10.24). As lesões da aorta podem apresentar características clínicas e histológicas semelhantes às da aortite de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células gigantes. De fato, a distinção entre essas duas entidades é realizada na maioria das vezes com base na idade do paciente; aqueles com idade superior a 50 anos são diagnosticados como portadores de *aortite de células gigantes*, e os mais jovens como portadores de *aortite de Takayasu*. Embora, historicamente, tenha se associado à etnia japonesa e a certos haplótipos de HLA, a aortite de Takayasu apresenta distribuição global. Os mecanismos autoimunes são os prováveis fatores etiológicos dessa entidade.

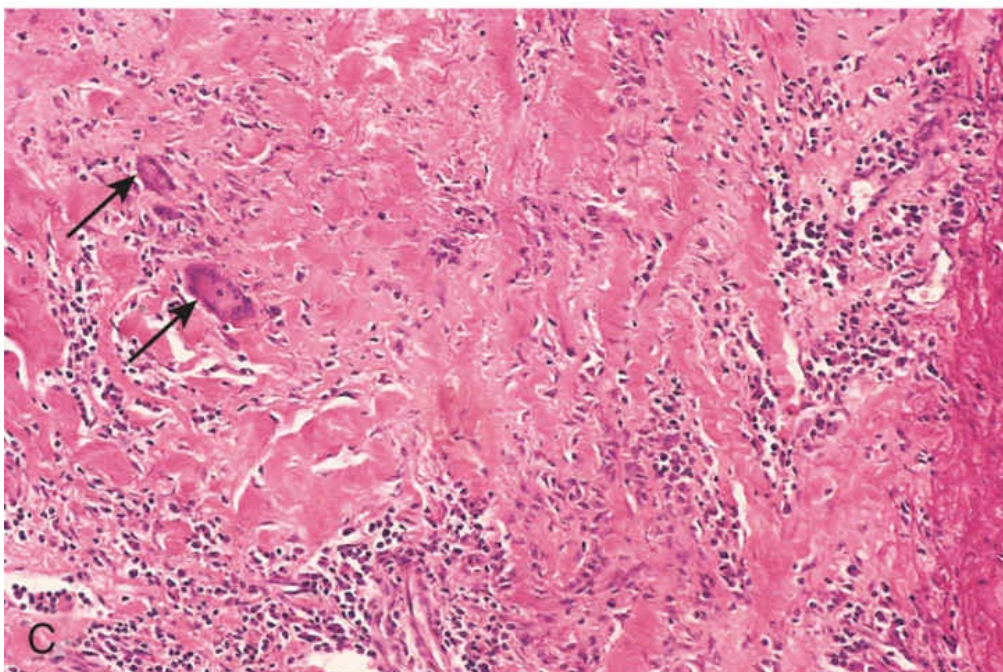
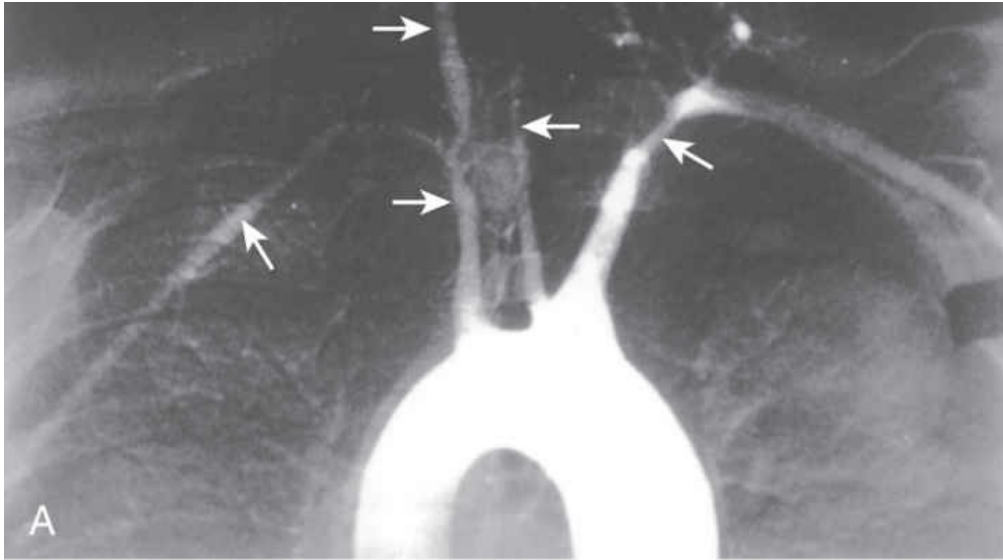
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 10.24 Arterite de Takayasu. (A) Angiografia do arco aórtico exibindo redução do fluxo do material de contraste dentro dos grandes vasos e estreitamento das artérias braquiocefálica, carótida e subclávia (*seta*). (B) Corte transversal da artéria carótida direita do paciente mostrado em A, exibindo acentuado espessamento da íntima e estreitamento luminal. Os círculos brancos correspondem à parede original do vaso; a área interna acastanhada representa a área hiperplásica da íntima. (C) Aparência histológica da aortite de Takayasu ativa ilustrando a destruição e a fibrose da média arterial associada ao infiltrado inflamatório mononuclear e células gigantes (*setas*).

Morfologia

A arterite de Takayasu classicamente afeta o arco aórtico e os vasos que dele emergem; no entanto, um terço dos casos envolve o restante da aorta e seus ramos. Ocasionalmente, o envolvimento da raiz da aorta provoca dilatação e insuficiência valvar aórtica. As artérias pulmonares estão envolvidas em 50% dos pacientes, e as artérias renais e coronárias também podem ser acometidas. O lúmen vascular dos grandes vasos pode estar acentuadamente estreitado ou até mesmo obliterado (Fig. 10.24A e B), o que explica a fraqueza das extremidades superiores e os tênues pulsos carotídeos. Os achados histológicos (Fig. 10.24C) variam de infiltrado inflamatório mononuclear na adventícia e manguito perivascular dos *vasa vasorum* até uma intensa inflamação transmural mononuclear, além de inflamação granulomatosa, repleta de células gigantes e necrose em partes da média. A inflamação está associada ao espessamento irregular da parede do vaso, hiperplasia da íntima e fibrose da adventícia.

Características Clínicas

Os sinais e sintomas geralmente são inespecíficos e incluem fadiga, emagrecimento e febre. À medida que a aortite progride aparecem os sinais e sintomas vasculares predominantes no quadro clínico. Eles incluem redução da pressão arterial e pulso mais fraco na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

extremidade superior, déficits neurológicos e distúrbios oculares, incluindo defeitos no campo visual, hemorragias da retina e cegueira total. A doença da aorta distal pode se manifestar como claudicação na perna, e o envolvimento da artéria pulmonar pode causar hipertensão pulmonar. O estreitamento dos óstios coronários pode evoluir para infarto do miocárdio, e o acometimento das artérias renais provoca hipertensão arterial sistêmica em aproximadamente metade dos pacientes acometidos. A evolução da doença é variável. Em alguns casos, há progressão rápida, enquanto outros entram em estágio quiescente após 1 ou 2 anos. Apesar de déficits visuais ou neurológicos, a sobrevivência de longo prazo ainda é possível.

Poliarterite Nodosa

A poliarterite nodosa (PAN) é uma vasculite sistêmica das artérias musculares de pequeno ou médio calibre **que normalmente envolve os vasos renais e viscerais, poupando a circulação pulmonar.** Essa vasculite não está associada aos ANCAs, mas um terço dos pacientes acometidos apresenta hepatite B crônica, que favorece a formação e a deposição de imunocomplexos contendo antígenos da hepatite B nos vasos afetados.* A causa ainda é desconhecida no restante dos casos.

Morfologia

A PAN clássica é uma **inflamação necrosante transmural segmentar** das artérias de pequeno a médio calibre, muitas vezes com trombose superposta. Os vasos dos rins, coração, fígado e trato gastrointestinal são afetados em ordem decrescente de frequência. As lesões, em geral, envolvem apenas uma parte da circunferência dos vasos e apresentam predileção por pontos de ramificações. **O comprometimento da perfusão dos tecidos** pode ocasionar ulcerações, infarto, atrofia isquêmica ou hemorragia na distribuição dos vasos afetados. O processo inflamatório também **enfraquece a parede arterial**, levando à ruptura ou desenvolvimento de aneurisma.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Durante a fase aguda, há infiltrado inflamatório misto transmural composto por neutrófilos e células mononucleares, frequentemente acompanhado por **necrose fibrinoide** e trombose luminal (Fig. 10.25). As lesões crônicas exibem espessamento fibroso da parede do vaso que se estende para a camada adventícia. Caracteristicamente, todos os estágios de atividade (do inicial ao tardio) coexistem em diferentes vasos ou até mesmo dentro do mesmo vaso, sugerindo agressões patogênicas constantes e recorrentes.

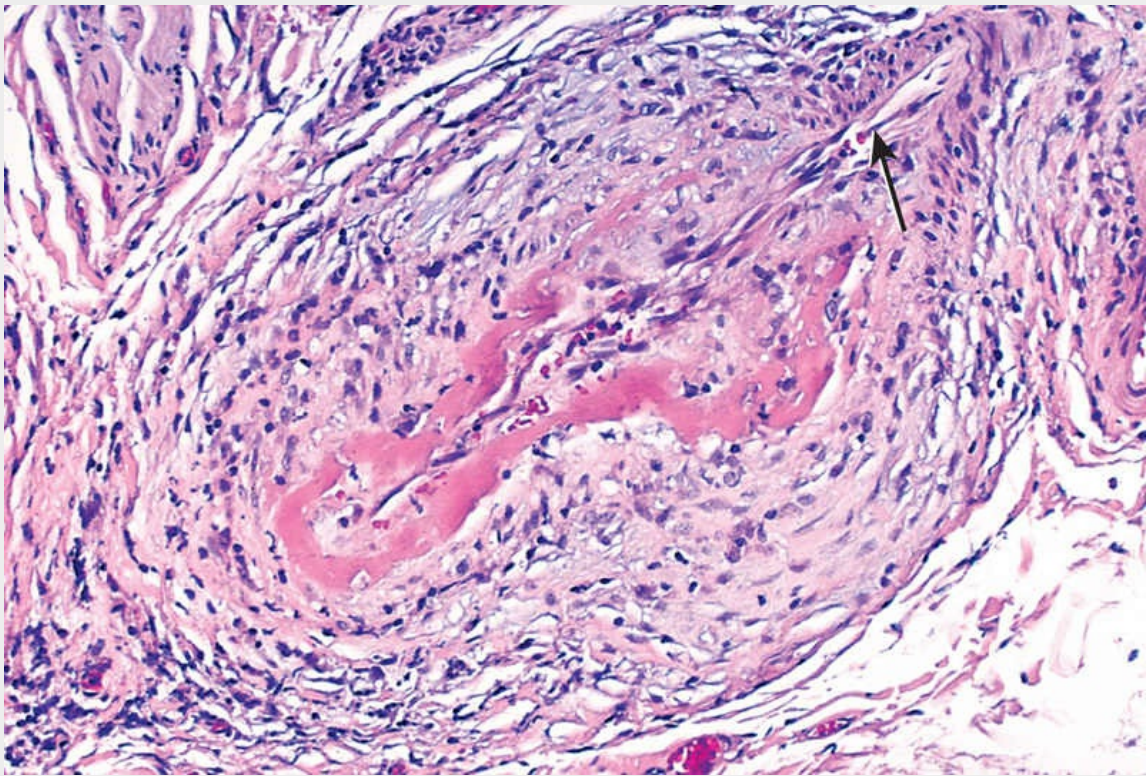



FIGURA 10.25 Poliarterite nodosa associada à necrose fibrinoide segmentar e oclusão trombótica de uma pequena artéria. Observa-se que parte do vaso (superior à direita, *seta*) não está envolvida. (Cortesia de Sidney Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características Clínicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A PAN é uma doença principalmente de adultos jovens, mas pode ocorrer em todas as faixas etárias. O quadro clínico normalmente é episódico, com longos intervalos sem sintomas. Os achados sistêmicos – mal-estar, febre e perda de peso – são inespecíficos, e o envolvimento vascular é amplamente disperso, de modo que as manifestações clínicas podem ser variadas e desafiadoras. A apresentação "clássica" pode envolver uma combinação de hipertensão repentina devido ao envolvimento da artéria renal; dor abdominal e melena, causadas por lesões gastrointestinais; dores musculares difusas; e neurite periférica, que afeta predominantemente os nervos motores. O envolvimento renal geralmente é proeminente e é uma das principais causas de óbito. Sem tratamento, a PAN geralmente é fatal. No entanto, com a terapia imunossupressora, a sobrevida de 5 anos é próxima de 80%. A recidiva ocorre em até 25% dos casos, mais frequentemente em casos não associados ao HBV do que aqueles que ocorrem no quadro de infecção pelo HBV. Este último apresenta melhor prognóstico de longo prazo.

Doença de Kawasaki

A doença de Kawasaki é uma doença aguda, febril, geralmente autolimitada, que afeta lactentes e crianças, associada à arterite, principalmente de vasos de médio e grande calibre. Aproximadamente 80% dos pacientes tem menos de 4 anos de idade. Seu significado clínico depende do envolvimento das artérias coronárias. A arterite coronária pode originar aneurismas que se rompem ou trombosam, causando infarto do miocárdio. Originalmente descrita no Japão, a doença foi descrita nos Estados Unidos e em vários outros países.

Em pessoas geneticamente suscetíveis, vários tipos de agentes infecciosos (principalmente virais) foram postulados como desencadeadores da doença. A vasculite pode ser resultante da resposta de hipersensibilidade do tipo tardia dirigida contra antígenos vasculares por reação cruzada ou antígenos vasculares recentemente "descobertos". A produção subsequente de citocinas e a ativação de linfócitos B policlonais resultam na formação de autoanticorpos contra

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CEs e CMLs, que precipitam a vasculite.

Morfologia

A vasculite assemelha-se àquela observada na poliarterite nodosa. Existe um infiltrado inflamatório transmural denso, embora a necrose fibrinoide seja geralmente menos proeminente do que na poliarterite nodosa. A vasculite aguda normalmente regride espontaneamente ou em resposta ao tratamento, mas pode ocorrer formação de aneurisma devido aos danos na parede vascular. Assim como em outras arterites, a resolução da lesão pode causar espessamento obstrutivo da íntima. Alterações patológicas fora do sistema cardiovascular raramente são significativas.

Características Clínicas

A doença de Kawasaki geralmente se manifesta com bolhas e eritema conjuntival e oral, edema das mãos e pés, eritema das palmas das mãos e plantas dos pés, exantema descamativo e aumento de linfonodos cervicais (por isso o outro nome: *síndrome dos linfonodos mucocutâneos*). Aproximadamente 20% dos pacientes não tratados desenvolvem sequelas cardiovasculares, que variam de arterite coronária assintomática, a ectasia da artéria coronária, e grandes aneurismas da artéria coronária (7 a 8 mm de diâmetro); estes últimos podem estar associados a ruptura, trombose, infarto do miocárdio e/ou morte súbita. O tratamento consiste em infusões intravenosas de imunoglobulina (que suprimem a inflamação através de mecanismos não esclarecidos ainda) e de ácido acetilsalicílico, que quando administrados em conjunto reduzem marcadamente a incidência de doença arterial coronariana sintomática.

Poliangeíte Microscópica

A poliangeíte microscópica é uma vasculite necrosante que afeta geralmente capilares, bem como pequenas arteríolas e vênulas. Também é conhecida como *vasculite por hipersensibilidade* ou *vasculite*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

leucocitoclástica. Diferentemente da PAN, todas as lesões da poliangeíte microscópica tendem a ser da mesma idade em qualquer paciente. Pele, membranas mucosas, pulmões, cérebro, coração, trato gastrointestinal, rins e todos os músculos podem ser afetados; *glomerulonefrite necrosante* (encontrada em 90% dos pacientes) *e capilarite pulmonar são achados comuns*. A angeíte microscópica pode ser uma característica de diversas alterações imunológicas, como *púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mista essencial* ou vasculite associada aos distúrbios do tecido conjuntivo.

Em alguns casos, a resposta dos anticorpos aos antígenos como medicamentos (p. ex., penicilina), microrganismos (p. ex., estreptococos), proteínas heterólogas ou proteínas tumorais tem sido descrita. Essas reações podem resultar na deposição de imunocomplexos ou desencadear respostas imunes secundárias (p. ex., o desenvolvimento de ANCAs) que são patogênicas. De fato, a maioria dos casos está associada ao MPO-ANCA. O recrutamento e a ativação dos neutrófilos nos leitos vasculares afetados, provavelmente, são responsáveis pelas manifestações da doença.

Características Clínicas

Dependendo do leito vascular envolvido, as principais características incluem hemoptise, hematúria, proteinúria, dor abdominal ou sangramento, dor ou fraqueza muscular e púrpura cutânea palpável. Com exceção de pacientes com envolvimento renal ou generalizado do SNC, a terapia imunossupressora e a remoção do agente agressor induzem remissões duráveis.

Morfologia

A poliangeíte microscópica é caracterizada por necrose fibrinoide segmentar da média com lesões necrosantes transmurais focais; a inflamação granulomatosa está ausente. Essas lesões assemelham-se às da poliarterite nodosa; no entanto, não afetam as artérias de médio e grande calibre, de modo que os infartos macroscópicos são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

incomuns. Em algumas áreas (tipicamente em vênulas pós-capilares), apenas são encontradas infiltração e fragmentação de neutrófilos, sugerindo o nome *vasculite leucocitoclástica* (Fig. 10.26A). Embora as imunoglobulinas e os componentes do sistema complemento possam estar presentes nas lesões iniciais cutâneas, muitas são "pauci-imunes" (ou seja, exibem pouca ou nenhuma imunoglobulina).

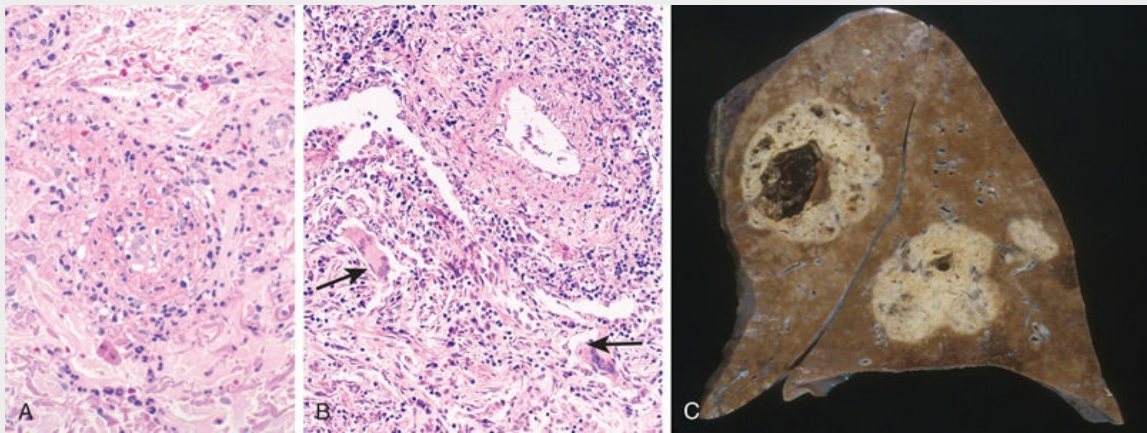



FIGURA 10.26 Vasculite de pequeno vaso associada à ANCA. (A) Poliangeíte microscópica (vasculite leucocitoclástica) com neutrófilos fragmentados na parede vascular espessada. (B e C) Granulomatose com poliangeíte. (B) Vasculite de uma pequena artéria com inflamação granulomatosa adjacente, incluindo células gigantes (*setas*). (C) Pulmão de um paciente com granulomatose com poliangeíte, exibindo grandes lesões cavitárias nodulares. (A. Cortesia de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. C. Cortesia de Sidney Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Granulomatose com Poliangeíte

Anteriormente denominada *granulomatose de Wegener*, a granulomatose com poliangeíte (GPA) é uma vasculite necrosante caracterizada pela seguinte tríade:

- *Granulomas necrosantes* do trato respiratório superior (orelha, nariz, seios da face, orofaringe) ou do trato respiratório

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inferior (pulmão) ou ambos.[*]*

- *Vasculite granulomatosa ou necrosante* que afeta vasos de pequeno a médio calibre (p. ex., capilares, vênulas, arteríolas e artérias), mais proeminentemente nos pulmões e vias aéreas superiores, mas outros locais também podem ser acometidos.
- *Glomerulonefrite necrosante focal, frequentemente com crescentes.*

Formas "limitadas" da doença podem permanecer restritas ao trato respiratório. Por outro lado, quando generalizada, a doença pode afetar os olhos, a pele e outros órgãos, principalmente o coração. Clinicamente, a GPA generalizada assemelha-se à PAN com a característica adicional do envolvimento respiratório.

GPA é iniciada como resposta de hipersensibilidade mediada por células contra antígenos infecciosos inalados ou ambientais. Em aproximadamente 95% dos casos estão presentes os PR3-ANCAs, que provavelmente provocam a lesão tecidual subjacente. O nível de PR3-ANCAs é um marcador útil para avaliar a atividade da doença, pois os títulos de anticorpos diminuem drasticamente após terapia imunossupressora efetiva e se elevam logo antes da recidiva.

Morfologia

As lesões do trato respiratório superior variam de **sinusite granulomatosa a lesões ulcerativas** do nariz, palato ou faringe; os achados pulmonares também variam desde infiltrados parenquimatosos difusos a nódulos granulomatosos. Existe uma **vasculite granulomatosa** necrosante multifocal com uma proliferação fibroblástica circundante (Fig. 10.26B). Múltiplos granulomas podem coalescer para produzir nódulos radiograficamente visíveis com cavitação central (Fig. 10.26BC). A destruição de vasos pode causar hemorragia e hemoptise. As lesões podem sofrer fibrose progressiva e organização.

As **lesões renais** variam de necrose glomerular discreta e focal associada à trombose de alças capilares glomerulares isoladas **(glomerulonefrite necrosante segmentar e focal)** a lesões

******ebook converter DEMO Watermarks*******

glomerulares mais avançadas com necrose difusa e proliferação de células parietais formando crescentes epiteliais **(glomerulonefrite crescêntica)** (Cap. 14).

Características Clínicas

O perfil do paciente acometido por essa lesão é geralmente do sexo masculino e de meia-idade, embora mulheres e indivíduos de outras faixas etárias possam ser atingidos. As apresentações clássicas incluem pneumonite bilateral com nódulos e lesões cavitárias (95%), sinusite crônica (90%), ulcerações na mucosa da nasofaringe (75%) e doença renal (80%). Os pacientes com envolvimento renal discreto podem apresentar apenas hematúria e proteinúria, enquanto a doença mais grave pode evoluir para insuficiência renal rapidamente progressiva. *Rash* cutâneo, mialgia, acometimento articular, neurite e febre também podem estar presentes. Se a granulomatose não for tratada, a taxa de mortalidade em um ano é de 80%. O tratamento com esteroides, ciclofosfamida, inibidores de TNF e anticorpos antilinfócitos B (rituximab) tem melhorado consideravelmente esse quadro. Atualmente, a maioria dos pacientes com GPA sobrevive, mas permanece sujeita a um risco elevado de sofrer recidiva, que pode evoluir para insuficiência renal.

Síndrome de Churg-Strauss

A síndrome de Churg-Strauss **(também conhecida como** *angeíte granulomatosa e alérgica***) é uma *vasculite necrosante dos pequenos vasos, classicamente associada à asma, à rinite alérgica, ao infiltrado pulmonar, à eosinofilia periférica, aos granulomas necrosantes extravasculares e à marcante infiltração dos vasos e tecido perivascular por eosinófilos***. É uma doença rara que afeta 1 em 1 milhão de indivíduos. Envolvimento cutâneo (com púrpuras palpáveis), hemorragia gastrointestinal e doença renal (principalmente como glomerulosclerose focal e segmentar) são as principais manifestações dessa síndrome. Os infiltrados eosinofílicos no miocárdio produzem citotoxicidade que favorece a cardiomiopatia;

******ebook converter DEMO Watermarks*******

o coração está afetado em 60% dos pacientes, sendo o maior responsável pela morbidade e mortalidade dessa síndrome.

A síndrome de Churg-Strauss pode resultar da "hiper-responsividade" a um estímulo alérgico normalmente inócuo. O MPO-ANCA está presente na minoria dos casos, sugerindo que essa lesão seja patogenicamente heterogênea. As lesões vasculares diferem daquelas da PAN e da poliangeíte devido à presença de granulomas e eosinófilos.

Tromboangeíte Obliterante (Doença de Buerger)

A tromboangeíte obliterante (doença de Buerger) é caracterizada por inflamação aguda e crônica, segmentar e trombosante das artérias de médio e pequeno calibre, principalmente as artérias tibial e radial, com extensão secundária ocasional para veias e nervos das extremidades. A doença de Buerger ocorre quase exclusivamente em tabagistas inveterados e geralmente se desenvolve antes dos 35 anos de idade. Suspeita-se da toxicidade direta das CEs causada por algum componente do tabaco; alternativamente, um composto reativo no tabaco pode modificar os componentes da parede do vaso e induzir uma resposta imune. Na verdade, a maioria dos pacientes com doença de Buerger é hipersensível aos extratos de tabaco. Sugere-se a presença de uma predileção genética, devido à maior prevalência em certos grupos étnicos (Israel, subcontinente indiano e japonês) e uma associação com certos haplótipos de HLA.

Morfologia

A tromboangeíte obliterante caracteriza-se por **acentuada vasculite transmural segmentar, aguda e crônica, de artérias de pequeno e médio calibre**, predominantemente nas extremidades. Nos estágios iniciais, o infiltrado inflamatório misto está acompanhado por trombose luminal; pequenos microabscessos, ocasionalmente cercados por inflamação granulomatosa, também podem estar presentes (Fig. 10.27). A inflamação também pode se estender para

******ebook converter DEMO Watermarks*******

veias e nervos contíguos (característica rara em outras formas de vasculite). Com o passar do tempo, os trombos são organizados e recanalizados e, eventualmente, as artérias e as estruturas adjacentes são envolvidas por tecido fibroso.

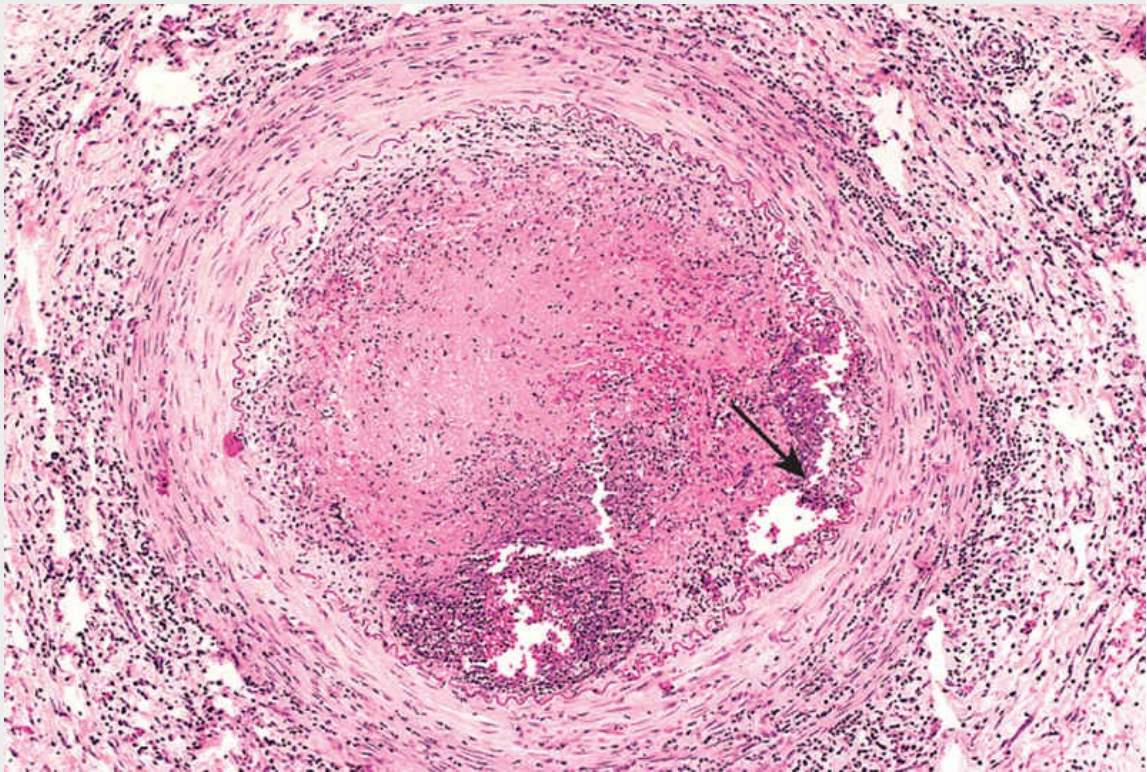



FIGURA 10.27 Tromboangeíte obliterante (doença de Buerger). O lúmen está ocluído por um trombo contendo abscesso estéril (*seta*) e a parede do vaso está infiltrada por leucócitos.

Características Clínicas

As manifestações iniciais incluem o fenômeno de Raynaud induzido pelo frio (ver mais adiante), dor no dorso do pé induzida pelo exercício (*claudicação do dorso do pé*) e flebite nodular superficial (inflamação venosa). A insuficiência vascular da doença de Buerger tende a ser acompanhada por dor intensa – mesmo em repouso – inevitável devido ao envolvimento neural. Ulcerações crônicas das extremidades podem se desenvolver, progredindo ao longo do tempo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para gangrena franca (em alguns casos, rapidamente). A abstinência do tabagismo nos estágios iniciais da doença geralmente melhora as crises. No entanto, uma vez estabelecida, as lesões vasculares não respondem à abstinência do tabagismo.

Vasculite Associada a Outras Doenças Não Infecciosas

Uma vasculite semelhante à angeíte por hipersensibilidade ou à PAN clássica pode estar associada a muitas doenças, como tumores malignos e distúrbios imunológicos, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolipídeo e púrpura de Henoch-Schönlein. A *vasculite reumatoide* pode ocorrer em pacientes com quadro grave de artrite reumatoide de longa duração, causando aortite clinicamente significativa, porém, em geral, afeta artérias de pequeno e médio calibre, resultando em infarto visceral. A associação da vasculite às doenças específicas pode ter influência terapêutica importante. Por exemplo, embora o imunocomplexo clássico da *vasculite do lúpus* e o da síndrome do anticorpo antifosfolipídeo compartilhem características morfológicas, para o primeiro é necessário terapia com anti-inflamatórios, enquanto para a síndrome do anticorpo antifosfolipídeo é indicado tratamento anticoagulante.

Vasculite Infecciosa

A arterite localizada pode ser causada pela invasão direta das artérias por agentes infecciosos, geralmente bactérias e fungos, especialmente espécies de *Aspergillus* e *Mucor* spp. A invasão vascular pode fazer parte de uma infecção local próxima do tecido (p. ex., pneumonia bacteriana ou abscesso adjacente), ou – menos comumente – originar-se da disseminação hematogênica de bactérias ou embolização a partir da endocardite infecciosa.

As infecções vasculares podem enfraquecer as paredes arteriais e culminar em *aneurismas micóticos,* anteriormente descritos, ou podem induzir trombose e infarto. Dessa forma, a inflamação dos vasos na meningite bacteriana causa trombose e infarto, que podem se estender

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para uma infecção subaracnoide dentro do parênquima cerebral.

Resumo

- A vasculite é definida como uma inflamação das paredes dos vasos; está relacionada com manifestações sistêmicas (febre, mal-estar, mialgias e artralgias) e disfunção dos órgãos, o que depende do padrão de envolvimento vascular.
- As infecções podem originar vasculite, no entanto, geralmente há uma base imunológica envolvida, como a deposição de imunocomplexos, anticorpos antineutrófilos (ANCAs) ou anticorpos anti-CEs.
- Diferentes formas de vasculite tendem a afetar os vasos com localização e calibres específicos (Fig. 10.22 e Tabela 10.4).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Distúrbios da hiper-reatividade dos vasos sanguíneos

Vários distúrbios são caracterizados por vasoconstrição exagerada ou inadequada dos vasos sanguíneos.

Fenômeno de Raynaud

O *fenômeno de Raynaud* resulta de acentuada vasoconstrição das artérias e arteríolas nas extremidades, particularmente nos dedos das mãos e dos pés, lóbulos das orelhas e lábios. O fluxo sanguíneo restrito induz palidez ou cianose paroxística; caracteristicamente, os dedos afetados exibem alterações de cor "vermelha-branca-azulada" da parte mais proximal para a mais distal, correlacionando-se com vasodilatação proximal, vasoconstricção central e cianose mais distal, respectivamente. O fenômeno de Raynaud pode ser uma entidade primária ou secundária a outros distúrbios.

O *fenômeno de Raynaud primário* (previamente conhecido como *doença de Raynaud*) é causado por uma resposta vasomotora central e local exagerada ao frio ou a emoção; afeta 3% a 5% da população em geral, sendo mais prevalente em mulheres jovens. As alterações estruturais nas paredes arteriais estão ausentes, exceto no estágio tardio, quando o espessamento da íntima pode aparecer. A evolução do quadro é benigna, mas em casos crônicos pode haver atrofia cutânea dos tecidos subcutâneos e dos músculos. Ulceração e gangrena isquêmica são raras.

No *fenômeno de Raynaud secundário,* a insuficiência vascular é decorrente de doença arterial causada por outras entidades, como lúpus eritematoso, esclerodermia, doença de Buerger ou até aterosclerose. Na verdade, esse fenômeno pode ser a primeira manifestação de tais condições; logo, todos os pacientes portadores de fenômeno de Raynaud devem ser avaliados para causas secundárias.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Vasospasmo do Vaso Miocárdico

O vasospasmo do leito arterial ou arteriolar cardíaco tem sido chamado *Raynaud cardíaco e em um subconjunto de casos leva a angina de Prinzmetal* (angina por vasospasmo). Se esse espasmo for de duração suficiente (20 a 30 minutos), pode ocorrer infarto do miocárdio. Níveis elevados de catecóis também aumentam a frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica, exacerbando a isquemia causada pelo vasospasmo. O resultado pode ser a morte cardíaca súbita (causada por arritmia fatal) ou uma cardiomiopatia isquêmica dilatada – chamada "cardiomiopatia de Takotsubo" (também chamada de "síndrome do coração partido", por causa da associação com coação emocional). Os achados histológicos em casos agudos podem incluir áreas microscópicas de necrose caracterizadas por hipercontração dos miócitos (necrose de banda de contração) (Cap. 11); em casos subagudos e crônicos, focos microscópicos de tecido de granulação e/ou cicatriz podem estar presentes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Veias e linfáticos

Veias varicosas e flebotrombose/tromboflebite são responsáveis por aproximadamente 90% dos casos de doenças venosas clinicamente relevantes.

Veias Varicosas das Extremidades

As veias varicosas são veias tortuosas anormalmente dilatadas produzidas por pressões intraluminais cronicamente aumentadas e enfraquecimento do suporte de parede do vaso. As veias superficiais da parte superior e inferior das pernas normalmente estão envolvidas. Até um décimo dos homens e um terço das mulheres desenvolvem varizes nas extremidades inferiores. A obesidade aumenta o risco e a maior incidência em mulheres provavelmente reflete a elevação prolongada da pressão venosa causada pela compressão da veia cava inferior pelo útero gravídico durante a gravidez. Existe também uma tendência familiar relacionada com varizes prematuras.

Características Clínicas

A dilatação varicosa torna as valvas venosas incompetentes e promove estase na extremidade inferior, congestão, edema, dor e trombose. As sequelas mais incapacitantes incluem edema persistente da extremidade e alterações cutâneas isquêmicas secundárias, incluindo dermatite de estase e ulcerações. As ulcerações podem se tornar *úlceras varicosas* crônicas como consequência da má cicatrização de feridas e infecção sobreposta. Notavelmente, a embolia das veias superficiais é muito rara, entretanto, êmbolos nas veias profundas trombosadas são relativamente frequentes (Cap. 4).

Varicosidades em Outros Locais

Dilatações venosas em outras duas localizações merecem atenção especial:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Varizes esofágicas*. A cirrose hepática (e, menos frequentemente, a obstrução da veia porta ou trombose da veia hepática) causa hipertensão venosa portal (Cap. 16). Essa hipertensão, por sua vez, promove a abertura dos *shunts* portossistêmicos e fluxo sanguíneo aumentado no interior das veias na (1) junção gastroesofágica (formando varizes esofágicas), (2) no reto (formando hemorroidas) e (3) nas veias periumbilicais da parede do abdome (formando "cabeça de medusa"). As varizes esofágicas são as mais importantes, pois sua ruptura pode evoluir para hemorragia gastrointestinal alta maciça (até fatal).
- As *hemorroidas* são dilatações varicosas do plexo venoso na junção anorretal, que resultam de prolongada congestão vascular pélvica associada à gravidez ou constipação crônica. As hemorroidas são fonte de sangramento e são propensas a trombosar e formar ulcerações dolorosas.

Tromboflebite e Flebotrombose

A trombose das veias profundas da perna é responsável por mais de 90% dos casos de tromboflebite e flebotrombose. Estes dois termos são designações amplamente intercambiáveis para trombose venosa acompanhada de inflamação. Outros locais onde os trombos venosos podem se formar são o plexo venoso periprostático nos homens e o plexo venoso pélvico nas mulheres, bem como nas veias grandes no crânio e os seios durais (especialmente associada a um quadro de infecção ou inflamação). As infecções peritoneais, incluindo peritonite, apendicite, salpingite e abcessos pélvicos, bem como certas condições associadas à hipercoagulabilidade (p. ex., policitemia vera) (Cap. 12) podem levar à trombose da veia porta.

Na trombose venosa profunda (TVP) das pernas, a imobilização prolongada que resulta em estase venosa é o fator de risco mais importante. Isso pode ocorrer com o repouso prolongado no leito ou mesmo sentado em viagens de avião ou automóvel. Estado pós-operatório é outro fator de risco independente para TVP, assim como insuficiência cardíaca congestiva, gravidez, uso de contraceptivo oral,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

doenças malignas, obesidade, gênero masculino e idade superior a 50 anos. Os defeitos hereditários dos fatores de coagulação (Cap. 4) geralmente predispõem indivíduos afetados ao desenvolvimento de tromboflebite. O trombo venoso também pode ser resultante da elaboração de fatores pró-coagulantes dos cânceres (Cap. 6); o estado hipercoagulável resultante pode se manifestar como trombose evanescente em diferentes leitos vasculares e em diferentes momentos, a chamada "tromboflebite migratória" ou "síndrome de Trousseau".

Os trombos nas pernas tendem a produzir poucos sinais ou sintomas confiáveis, quando houver. Quando presentes, as manifestações locais incluem edema distal, cianose, dilatação da veia superficial, calor, sensibilidade, eritema, edema e dor. Em alguns casos, a dor é provocada pela pressão sobre as veias afetadas, compressão dos músculos da panturrilha ou pela dorsiflexão forçada do pé (*sinal de Homan*). No entanto, muitas TVPs são assintomáticas, especialmente em pacientes acamados, e a ausência de achados não exclui sua presença.

A embolia pulmonar é uma complicação clínica comum e grave da TVP, que resulta da fragmentação ou desprendimento do trombo venoso. Em muitos casos, a primeira manifestação da tromboflebite é um êmbolo pulmonar. Dependendo do tamanho e do número de êmbolos, o resultado pode variar de resolução sem sintomas até a morte.

Síndromes da Veia Cava Superior e Inferior

A *síndrome da veia cava superior* geralmente é causada por neoplasias que comprimem ou invadem a veia cava superior, como o carcinoma broncogênico ou linfoma do mediastino. A obstrução resultante produz uma característica clínica complexa que consiste em marcante dilatação das veias da cabeça, pescoço e membros superiores associadas à cianose. Os vasos pulmonares também podem estar comprimidos e ocasionar dificuldade respiratória.

A *síndrome da veia cava inferior* pode ser causada por neoplasias que comprimem ou invadem a veia cava inferior ou por um trombo nas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

veias hepáticas, renais ou das extremidades inferiores, que se propague cranialmente. Determinadas neoplasias – principalmente o carcinoma hepatocelular e o carcinoma de células renais – exibem notável tendência para crescer dentro das veias, e esses tumores podem então ocluir a veia cava inferior. A obstrução induz acentuado edema nas extremidades inferiores, distensão das veias colaterais superficiais do abdome inferior e – com o envolvimento da veia renal – acentuada proteinúria.

Linfangite e Linfedema

Os distúrbios primários dos vasos linfáticos são extremamente incomuns. Muito mais comumente, os vasos linfáticos são secundariamente envolvidos por doenças inflamatórias, infecciosas ou doenças malignas.

A *linfangite* refere-se a inflamação aguda causada pela disseminação de infecções bacterianas nos vasos linfáticos (Cap. 3).[*] Clinicamente, os linfáticos inflamados aparecem como *estrias subcutâneas eritematosas e doloridas*, geralmente associadas ao aumento doloroso dos linfonodos drenantes (*linfadenite aguda*). Se as bactérias não forem contidas nos linfonodos, elas podem passar para a circulação venosa e causar bacteremia ou sepse.

O linfedema primário pode ocorrer como um defeito congênito isolado (linfedema congênito simples) ou como a *doença de Milroy familiar (linfedema congênito heredofamiliar*), resultante de agenesia ou hipoplasia de linfáticos. O linfedema secundário ou obstrutivo caracteriza-se por acúmulo de líquido intersticial decorrente da obstrução de um linfonodo previamente normal; essa obstrução pode ocorrer devido às seguintes doenças ou condições:

- Tumores que envolvem os canais linfáticos ou os linfonodos regionais
- Procedimentos cirúrgicos que removem as conexões linfáticas (p. ex., linfonodos axilares na mastectomia radical)
- Fibrose de pós-radiação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Filariose
- Trombose pós-inflamatória e formação de cicatriz.

Independentemente da causa, o linfedema aumenta a pressão hidrostática nos linfáticos distais à obstrução e causa edema. O edema crônico, por sua vez, pode favorecer a deposição de MEC e fibrose, produzindo *endurecimento acentuado* ou aspecto de *"casca de laranja"* (*peau d'orange*) da pele sobrejacente (como pode ocorrer na pele sobrejacente ao carcinoma de mama). Eventualmente, a perfusão tecidual inadequada pode ocasionar ulceração na pele. A ruptura dos linfáticos dilatados, tipicamente após a obstrução por infiltração de uma massa tumoral, resulta no acúmulo de linfa em vários espaços designados *ascite quilosa* (abdome), *quilotórax* ou *quilopericárdio*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores

Os tumores de vasos sanguíneos e linfáticos incluem hemangiomas benignos (extremamente comuns), neoplasias localmente agressivas que metastatizam com pouca frequência até angiossarcomas, raros, e de alto grau de malignidade (Tabela 10.5).

Tabela 10.5

Classificação dos Tumores Vasculares e Condições Semelhantes a Tumores

Neoplasias Benignas: Condições do Desenvolvimento e Condições Adquiridas

Hemangioma

- Hemangioma capilar
- Hemangioma cavernoso
- Granuloma piogênico

Linfangioma

- Linfangioma simples (capilar)
- Linfangioma cavernoso (higroma cístico)

Tumor glômico

Ectasias vasculares

- Nevo flâmeo
- Telangiectasia em aranha (aranha arterial)
- Telangiectasias hemorrágicas hereditárias (doença de Osler-Weber-Rendu)

Proliferações vasculares reativas

- Angiomatose bacilar

Neoplasias de Grau Intermediário

Sarcoma de Kaposi

Hemangioendotelioma

Neoplasia Maligna

Angiossarcoma

As neoplasias vasculares podem se originar no endotélio (p. ex., hemangioma, linfangioma, angiossarcoma) ou das células que suportam ou envolvem os vasos sanguíneos (p. ex., tumor do glomo). Os tumores primários de grandes vasos (aorta, artéria pulmonar e veia cava) ocorrem com pouca frequência e são principalmente sarcomas. Embora um hemangioma benigno não possa ser

******ebook converter DEMO Watermarks*******

confundido com um angiossarcoma anaplásico, algumas vezes são observadas lesões de "zona cinzenta" de malignidade incerta. Malformações congênitas ou de desenvolvimento e proliferações vasculares reativas não neoplásicas (p. ex., *angiomatose bacilar*) também podem se manifestar como lesões semelhantes a tumores e podem representar desafios diagnósticos. Em geral, as neoplasias vasculares benignas e malignas são distinguidas pelas seguintes características:

- Os tumores benignos geralmente são compostos por canais vasculares preenchidos com células sanguíneas ou linfa revestidos por uma monocamada de CEs de aparência normal.
- Os tumores malignos são mais celulares, mostram atipia citológica, são proliferativos e geralmente não formam vasos bem organizados. A confirmação da derivação endotelial de tais proliferações pode requerer a detecção imuno-histoquímica com marcadores específicos para as CEs.

Tumores Benignos e Condições Semelhantes a Tumores

Ectasias Vasculares

Ectasia é um termo genérico utilizado para caracterizar qualquer dilatação local na estrutura do vaso, enquanto *telangiectasia* é usado para denominar uma dilatação permanente de pequenos vasos preexistentes (capilares, vênulas, arteríolas, geralmente na pele ou nas membranas mucosas) que forma uma lesão eritematosa discreta. Essas lesões podem ter origem congênita ou adquirida e não são neoplasias verdadeiras:

- *Nevo flâmeo* ("marca de nascença") é a forma mais comum de ectasia vascular, sendo caracterizada por lesão plana, localizada na cabeça ou no pescoço, de coloração rosa-claro a púrpura-escura, composta por vasos dilatados. A maioria

******ebook converter DEMO Watermarks*******

regride espontaneamente.

- A chamada *"mancha em vinho do Porto"* é um tipo especial de nevo flâmeo. Essas lesões tendem a crescer durante a infância, espessar a superfície da pele e não desaparecem com o passar tempo. Tais lesões apresentam uma distribuição ao longo do nervo trigêmeo e estão associadas à *síndrome de Sturge-Weber* (também conhecida por angiomatose encefalotrigeminal). Trata-se de um distúrbio congênito incomum, caracterizado por nevos faciais com coloração em vinho do Porto, angiomas nas leptomeninges corticais, retardo mental, convulsões, hemiplegia e radiopacidades cranianas. Assim, uma telangiectasia facial extensa em uma criança com deficiência mental pode indicar a presença de outras malformações vasculares.
- As *telangiectasias em aranha* são lesões vasculares não neoplásicas. Essas lesões se manifestam como arranjos radiais, frequentemente pulsáteis, de artérias subcutâneas dilatadas ou arteríolas (assemelhando-se a "pernas" da aranha) em torno de um núcleo central ("corpo" da aranha), que fica pálida quando comprimida. A telangiectasia em aranha comumente ocorre na face, pescoço e parte superior do tórax, e está frequentemente associada aos estados hiperestrogênicos (p. ex., mulheres grávidas ou pacientes com cirrose).
- A *telangiectasia hemorrágica hereditária* (*doença de Osler-Weber-Rendu*) é um transtorno autossômico dominante causado por mutações nos genes que codificam os componentes da via de sinalização do TGF-β nas CEs. Essas lesões são malformações vasculares compostas por capilares e veias dilatadas, e estão presentes ao nascimento. As telangiectasias estão amplamente distribuídas sobre a pele e membrana mucosa oral, bem como no trato respiratório, gastrointestinal e urinário. As lesões podem se romper espontaneamente, provocando epistaxe grave (sangramento nasal), sangramento gastrointestinal ou hematúria.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Hemangiomas

Os hemangiomas são tumores muito comuns, compostos por vasos preenchidos por sangue. Essas lesões constituem 7% de todos os tumores benignos dos lactentes e crianças. A maioria está presente desde o nascimento e, inicialmente, aumenta de tamanho, mas muitas eventualmente regridem espontaneamente (Fig. 10.28). Embora os hemangiomas sejam tipicamente lesões localizadas confinadas na cabeça e no pescoço, ocasionalmente podem ser mais extensas (*angiomatose*) e podem surgir internamente. Quase um terço dessas lesões internas é encontrado no fígado. A transformação maligna é rara. Várias variantes histológicas e clínicas foram descritas:

- O *hemangioma capilar* é a variante mais comum; ocorre na pele, tecidos subcutâneos e membranas mucosas da cavidade oral e labial, bem como rins, baço e fígado (Fig. 10.28A). Histologicamente, é composto por capilares de paredes finas e estroma escasso (Fig. 10.28B).
- Os *hemangiomas juvenis* (chamados "hemangiomas do tipo moriforme" ou "do tipo morango") são lesões extremamente comuns na pele de recém-nascidos (1 em 200 nascimentos) e podem ser múltiplos. Eles crescem rapidamente nos primeiros meses, tendem a ficar menos visíveis após 1 a 3 anos de idade, com regressão completa por volta dos 7 anos de idade, na grande maioria dos casos.
- Os *granulomas piogênicos* são hemangiomas capilares que se manifestam como lesões pedunculadas avermelhadas de crescimento rápido na pele, gengiva ou mucosa oral. Microscopicamente, assemelham-se a um tecido de granulação exuberante. As lesões sangram facilmente e, muitas vezes, sofrem ulceração (Fig. 10.28C). Aproximadamente um quarto das lesões surge após trauma e atinge tamanho de 1 a 2 cm em algumas semanas. A curetagem e a cauterização geralmente são procedimentos curativos. O *tumor de gravidez* (granuloma gravídico) é um granuloma piogênico que ocorre pouco frequentemente na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gengiva de mulheres grávidas. Essas lesões podem regredir espontaneamente (especialmente após a gravidez) ou sofrer fibrose; no entanto, em alguns casos, é necessária a excisão cirúrgica.

- Os *hemangiomas cavernosos* são compostos por grandes canais vasculares dilatados. Comparados aos hemangiomas capilares, os hemangiomas cavernosos são mais infiltrativos, frequentemente envolvem estruturas profundas e não regridem espontaneamente. No exame histológico, a massa é claramente definida, mas não encapsulada, composta por grandes espaços vasculares preenchidos com sangue separados por um estroma de tecido conjuntivo (Fig. 10.28D). Trombose intravascular e calcificação distrófica são comuns. Essas lesões podem ser localmente destrutivas e a excisão cirúrgica é necessária em alguns casos. Frequentemente, os tumores apresentam pouco significado clínico, mas podem ser esteticamente incômodos e vulneráveis a ulcerações traumáticas e hemorragias. Os hemangiomas cerebrais são problemáticos, pois podem causar sintomas relacionados com a compressão do tecido adjacente ou podem se romper. Os hemangiomas cavernosos constituem um dos componentes da *doença de von Hippel-Lindau* (Cap. 23), na qual as lesões vasculares são comumente encontradas no cerebelo, no tronco encefálico, na retina, no pâncreas e no fígado. Em alguns casos, os hemangiomas cavernosos cerebrais são familiares, causados por mutações em um dos três genes supressores de tumores chamados *CCM1*, *CCM2* ou *CCM3*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

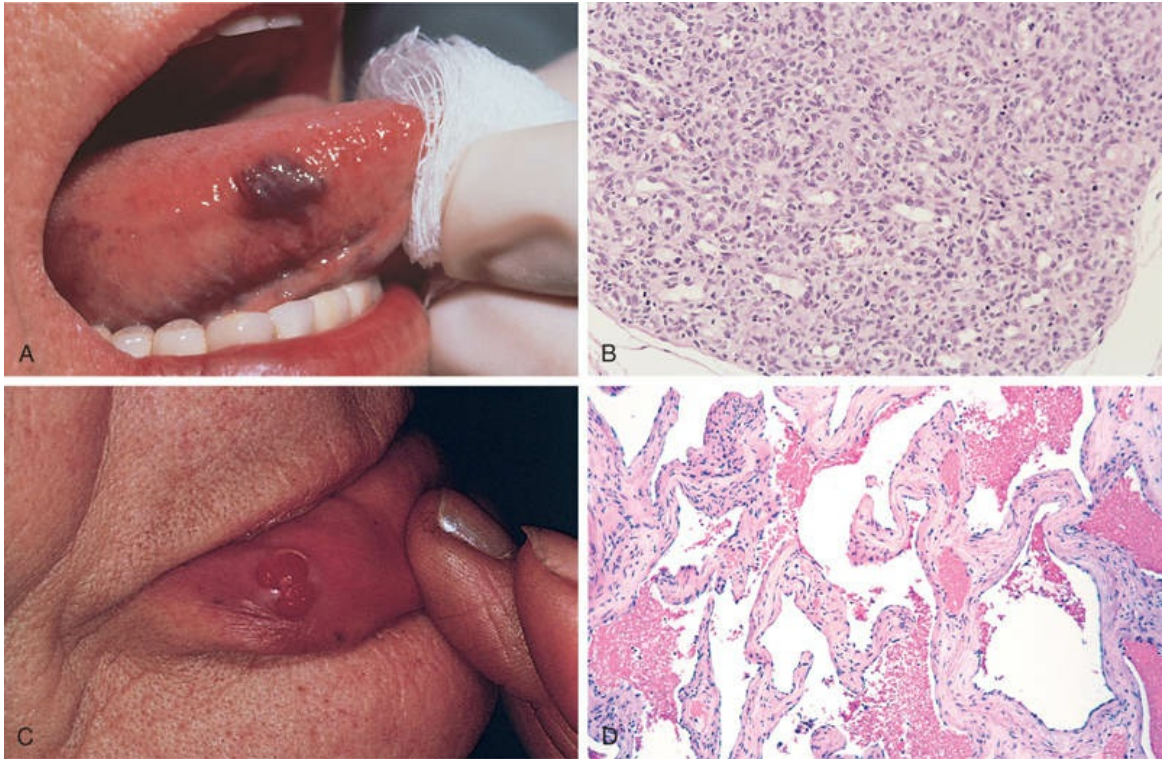



FIGURA 10.28 Hemangiomas. (A) Hemangiomas da língua. (B) Aspecto histológico do hemangioma capilar juvenil. (C) Granuloma piogênico no lábio. (D) Aspecto histológico do hemangioma cavernoso. (A e D. Cortesia de John Sexton, MD, Beth Israel Hospital, Boston, Massachusetts. B. Cortesia de Christopher D.M. Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. C. Cortesia de Thomas Rogers, MD, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Linfangiomas

Os linfangiomas são a contraparte linfática benigna dos hemangiomas.

- Os *linfangiomas simples* (*capilares*) são lesões discretamente elevadas ou pediculadas de até 1 a 2 cm de diâmetro, que ocorrem predominantemente na cabeça, pescoço e tecidos subcutâneos axilares. Histologicamente, os linfangiomas são compostos por uma rede de espaços revestidos por endotélio, que podem ser diferenciados dos canais capilares apenas pela ausência de células sanguíneas.
- Os *linfangiomas cavernosos (higromas císticos)* geralmente são encontrados no pescoço ou axila de crianças, e mais raramente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

no retroperitônio. Os linfangiomas cavernosos podem ser grandes (até 15 cm), preenchendo a axila ou causando deformidades macroscópicas do pescoço. Essas lesões são compostas por espaços linfáticos massivamente dilatados revestidos por CEs e separados por um estroma de tecido conjuntivo contendo agregados linfoides. As margens do tumor são mal definidas e não apresentam cápsula, o que dificulta a ressecção definitiva. De fato, os linfangiomas cavernosos do pescoço são comuns na síndrome de Turner.

Tumores Glômicos (Glomangiomas)

Os *tumores glômicos* são neoplasias benignas, peculiarmente dolorosas, originados de CMLs especializadas dos corpos glômicos, que são estruturas arteriovenosas envolvidas na termorregulação. A diferenciação dos hemangiomas cavernosos baseia-se nas características clínicas e coloração imuno-histoquímica de marcadores de músculo liso. Eles são comumente encontrados na porção distal dos dedos, especialmente sob as unhas. A excisão é curativa.

Angiomatose Bacilar

A *angiomatose bacilar* é uma proliferação vascular decorrente de uma infecção oportunista causada por bacilos gram-negativos da família *Bartonella,* em indivíduos imunocomprometidos (p. ex., pacientes com AIDS). As lesões podem acometer pele, osso, cérebro e outros órgãos. Duas espécies têm sido envolvidas:

- A *Bartonella hanselae*, cujo reservatório principal é o gato doméstico, é o organismo causador da *doença da arranhadura do gato* (doença granulomatosa necrosante dos linfonodos) em hospedeiros imunocompetentes.
- A *Bartonella quintana,* transmitida por piolhos do corpo humano, era o agente causador da “febre das trincheiras” na Primeira Guerra Mundial.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As lesões cutâneas são caracterizadas por pápulas e nódulos eritematosos ou massas subcutâneas arredondadas. Histologicamente, observa-se a proliferação de capilares revestidos por CEs epitelioides proeminentes, que exibem atipia nuclear e mitoses (Fig. 10.29). Achados como infiltrado neutrofílico, restos celulares e coleções granulares purpúreas das bactérias causadoras estão presentes.

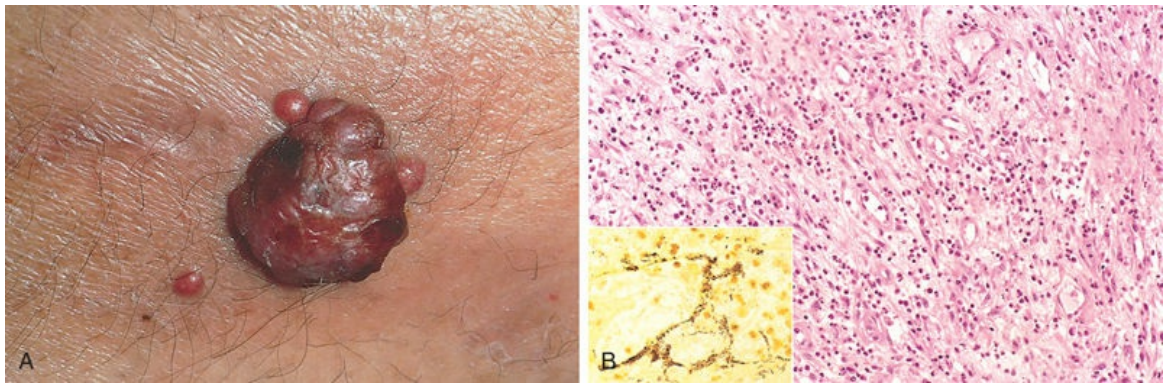



FIGURA 10.29 Angiomatose bacilar. (A) Lesão cutânea característica. (B) As características histológicas exibidas são de inflamação aguda e proliferação capilar. **Detalhe.** A coloração de prata modificada (Warthin-Starry) evidencia grupamentos de bacilos emaranhados (*preto*). (A. Cortesia de Richard Johnson, MD, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts. B e detalhe. Cortesia de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

A bactéria induz o tecido do hospedeiro a produzir o fator 1-α induzido pela hipóxia (HIF-1α), que estimula a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a proliferação vascular. As infecções (e lesões) são curadas com antibioticoterapia.

Tumores de Grau Intermediário (Borderline ou Limítrofes)

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia vascular causada pelo herpes-vírus do sarcoma de Kaposi (KSHV, também conhecido como herpes-vírus humano-8 ou HHV-8). Embora essa lesão possa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estar presente em outros quadros clínicos, é mais comum em pacientes com AIDS; dessa forma, a sua identificação é utilizada como critério diagnóstico para essa entidade. Quatro formas de SK, baseada na população demográfica e de risco, são descritas na literatura:

- O *SK clássico* é uma doença que ocorre caracteristicamente em homens mais velhos do Mediterrâneo, do Oriente Médio ou descendentes da Europa Oriental (especialmente judeus Asquenazi), sendo incomum em indivíduos dos Estados Unidos. Pode estar associada à neoplasia maligna ou à alteração da imunidade, mas não está associada à infecção pelo HIV. O SK clássico se manifesta por múltiplas placas ou nódulos de pele, eritematosos a purpúreos, geralmente na parte distal das extremidades inferiores, que aumentam de tamanho e número progressivamente, e progridem proximalmente. Embora sejam persistentes, os tumores são assintomáticos e permanecem localizados na pele e nos tecidos subcutâneos.
- O *SK africano endêmico* acomete indivíduos jovens (menos de 40 anos) soronegativos para o HIV e pode ter evolução indolente ou agressiva; o acometimento dos linfonodos é mais comum do que a variante clássica. Quando combinado ao SK associado à AIDS (a seguir) torna-se o tumor mais comum na África Central. Uma forma particularmente grave, com linfonodos proeminentes e envolvimento de vísceras, ocorre em crianças pré-púberes. Essa lesão apresenta prognóstico sombrio e a taxa de mortalidade dentro de 3 anos é de quase 100%.
- O *SK associado ao transplante* ocorre em pacientes receptores de transplante de órgãos sólidos, com imunossupressão das células T. Nesses pacientes, o risco de desenvolver essa lesão é cerca de 100 vezes maior e pode evoluir para uma lesão agressiva e, muitas vezes, com envolvimento de linfonodos, mucosas e vísceras. Em alguns casos, as lesões cutâneas podem estar ausentes. Os tumores ocasionalmente regridem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

quando a terapia imunossupressora é atenuada, mas há o risco de rejeição do órgão.

- *SK associado a AIDS (epidêmico)* é uma doença definidora de AIDS e representa a doença maligna mais comum relacionada com o HIV (Cap. 5) no mundo todo. Embora a incidência de SK tenha reduzido em mais de 80% após a introdução da terapia antirretroviral, ainda ocorre em indivíduos infectados pelo HIV com uma incidência 1.000 vezes maior do que na população em geral, e aflige 2% a 3% da população infectada pelo HIV nos Estados Unidos. O SK associado a AIDS envolve frequentemente os linfonodos e dissemina-se amplamente para as vísceras, no seu início. A maioria dos pacientes eventualmente morre devido a infecções oportunistas mais do que pelo SK.

Patogenia

Praticamente todas as lesões do SK estão infectadas pelo KSHV (HHV-8)

Assim como o vírus Epstein-Barr, o KSHV é um herpes-vírus-γ. É transmitido através de contato sexual e potencialmente através de secreções orais e exposições cutâneas (de fato, a prevalência do SK africano endêmico está inversamente relacionada com o uso de calçados). Provavelmente, para haver o desenvolvimento do SK, é necessária a infecção pelo KSHV e a imunidade alterada das células T; em adultos idosos, a diminuição da imunidade das células T pode estar relacionada com o envelhecimento. Também é provável que as mutações somáticas adquiridas nas células de origem contribuam para o desenvolvimento e progressão do tumor.

O KSHV causa infecções líticas e latentes nas CEs, ambas provavelmente são importantes na patogenia do SK. Uma proteína G codificada pelo vírus induz a produção de VEGF, estimulando o crescimento endotelial e citocinas produzidas por células inflamatórias recrutadas para locais de infecção lítica também criam um meio proliferativo local. Nas células infectadas de forma latente,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

as proteínas codificadas pelo KSHV interrompem os controles normais de proliferação celular (p. ex., através da síntese de um homólogo viral da ciclina D) e impedem a apoptose por inibição de p53. Assim, o ambiente inflamatório local favorece a proliferação celular e as células infectadas de forma latente apresentam uma vantagem de crescimento. Nos estágios iniciais, apenas algumas células estão infectadas pelo KSHV, mas com o passar do tempo, praticamente todas as células que proliferam são portadoras do vírus. Tal como acontece na infecção pelo EBV, as lesões iniciais são policlonais, mas à medida que se acumulam mutações os tumores tornam-se monoclonais.

Morfologia

No sarcoma de Kaposi clássico (e em algumas outras variantes), as lesões cutâneas progridem passando por três etapas: mancha, placa e nódulo.

- As **manchas** são máculas rosadas, avermelhadas ou purpúreas, normalmente confinadas às extremidades distais inferiores (Fig. 10.30A). O exame microscópico exibe vasos sanguíneos dilatados, irregulares e angulados, revestidos por células endoteliais intercalados por infiltrado inflamatório crônico, ocasionalmente contendo hemossiderina. Essas lesões podem ser difíceis de serem diferenciadas do tecido de granulação.
- À medida que o quadro evolui, as lesões se propagam localmente e se transformam em **placas elevadas violáceas maiores** (Fig. 10.30A) compostas por canais vasculares dérmicos dilatados, circundados por células fusiformes largas. Outras características de destaque incluem extravasamento de hemácias, macrófagos repletos de hemossiderina e outras células mononucleares.
- Por fim, as lesões tornam-se **nodulares** e com aparência mais neoplásica. Esses tumores são compostos por lâminas de células

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fusiformes proliferativas, localizadas principalmente na derme ou no tecido subcutâneo (Fig. 10.30B) e, muitas vezes, com espaços intercalados por fendas. As células fusiformes expressam marcadores para CEs e CML. Hemorragia e deposição de hemossiderina são pronunciadas e figuras de mitose são achados comuns.

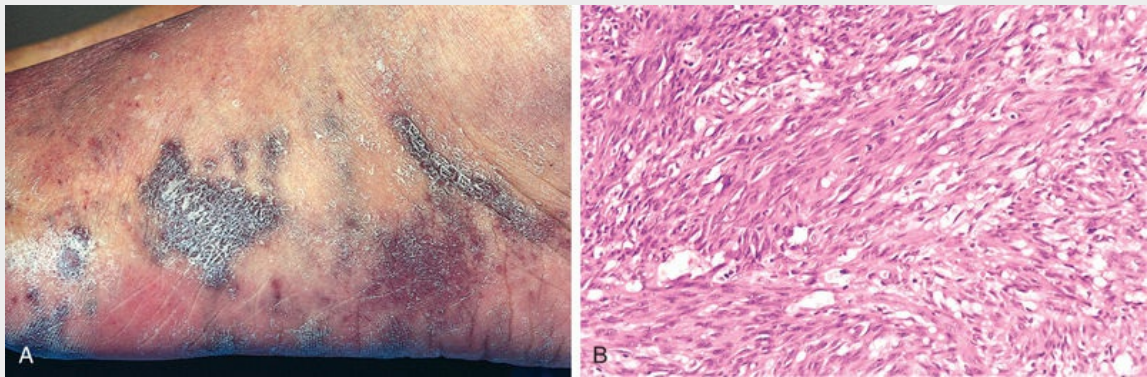



FIGURA 10.30 Sarcoma de Kaposi. (A) Características máculas, vermelho-arroxeadas, coalescentes e placas na pele. (B) Aspecto histológico do estágio nodular exibindo lâminas de células fusiformes, largas, em proliferação e espaços vasculares em forma de fenda. (Cortesia de Christopher D.M. Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

O estágio nodular é frequentemente acompanhado pelo envolvimento de linfonodos e visceral, particularmente na variante africana e na variante associada à AIDS.

Características Clínicas

A evolução da doença varia muito de acordo com o quadro clínico. A maioria das infecções primárias por HHV-8 são assintomáticas. O SK clássico – pelo menos inicialmente – é amplamente restrito à superfície do corpo. Nesses casos, a ressecção cirúrgica adequada é suficiente para a obtenção de um prognóstico excelente. A radioterapia pode ser utilizada para lesões múltiplas em uma área restrita, e a quimioterapia apresenta resultados satisfatórios para a doença disseminada,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

incluindo o envolvimento de linfonodos. No SK associado à imunossupressão, a suspensão da terapia (com ou sem quimioterapia ou radioterapia adjuvante) costuma ser eficaz. Para o SK associado à AIDS, a terapia antirretroviral para o HIV geralmente é benéfica, com ou sem tratamento adicional. O IFN-γ e os inibidores da angiogênese apresentam eficácia limitada.

Hemangioendoteliomas

Os *hemangioendoteliomas* compreendem um amplo espectro de neoplasias vasculares, *boderline,* com comportamentos clínicos intermediários entre os hemangiomas, benignos e bem diferenciados, e os angiossarcomas agressivos.

Hemangioendotelioma epitelioide é um tumor de adultos que se origina em veias de médio a grande calibre. A evolução clínica é altamente variável. Enquanto a excisão é curativa na maioria dos casos, até 40% dos tumores recidivam; entre 20% e 30% eventualmente metastatizam e 15% dos pacientes morrem por causa dos tumores.

Tumores Malignos

Angiossarcomas

Os angiossarcomas são neoplasias endoteliais malignas que variam de tumores diferenciados que se assemelham a hemangiomas a lesões intensamente anaplásicas. Os adultos idosos são mais comumente afetados e não há predileção por gênero. As lesões podem ocorrer em qualquer local, mas geralmente envolvem pele, tecidos moles, mama e fígado. Clinicamente, os angiossarcomas são tumores agressivos que invadem localmente e metastatizam. A taxa atual de sobrevida em 5 anos é de apenas cerca de 30%.

Os angiossarcomas podem surgir no quadro de linfedema, classicamente na extremidade superior ipsilateral, vários anos após a mastectomia radical (isto é, com ressecção dos linfonodos) para o câncer de mama. Nesses casos, o tumor provavelmente origina-se a partir dos vasos linfáticos (*linfangiossarcoma*). Os angiossarcomas também podem ser induzidos por radiação e, raramente, estão

******ebook converter DEMO Watermarks*******

associados a introdução de corpos estranhos que permanecem por longo prazo (anos) (p. ex., cateteres).

Os *angiossarcomas hepáticos* estão associados a certos carcinógenos, incluindo pesticidas arsênicos e cloreto de polivinila (um dos exemplos mais conhecidos de carcinogênese química humana). Muitos anos se passam entre a exposição ao carcinógeno e o desenvolvimento subsequente do tumor.

Morfologia

Na pele, os angiossarcomas surgem como pequenos nódulos eritematosos, bem delimitados e assintomáticos. Em estágios avançados, as lesões se transformam em massas extensas, de coloração vermelho-acastanhada a branco-acinzentada (Fig. 10.31A), com margens mal definidas e que se misturam imperceptivelmente com estruturas adjacentes. Áreas de necrose e hemorragias são comuns.

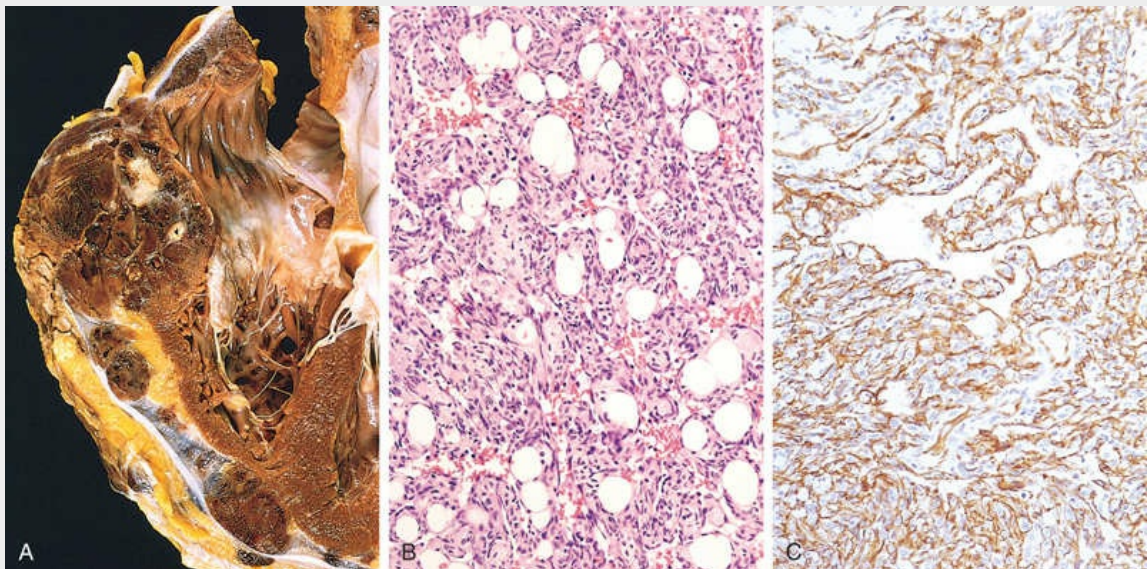



FIGURA 10.31 Angiossarcoma. (A) Angiossarcoma no ventrículo direito. (B) Angiossarcoma moderadamente diferenciado com densos acúmulos de células atípicas revestindo o lúmen vascular. (C) Coloração imuno-histoquímica do angiossarcoma para o marcador CD31 de células endoteliais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Microscopicamente, o grau de diferenciação é extremamente variável, desde células endoteliais arredondadas e atípicas formando canais vasculares (Fig. 10.31B) até tumores de células fusiformes indiferenciadas com ausência de vasos sanguíneos bem-definidos. A origem das CEs pode ser demonstrada nos tumores pouco diferenciados por meio de coloração para marcadores de células endoteliais CD31 e o fator de von Willebrand (Fig. 10.31C).

Resumo

Tumores Vasculares

- As ectasias vasculares não são neoplasias, mas dilatações de vasos existentes.
- As neoplasias vasculares podem se originar de vasos sanguíneos ou linfáticos e são compostas por CEs (p. ex., hemangioma, linfangioma, angiossarcoma) ou outras células da parede vascular (p. ex., tumor glômico).
- Muitos tumores vasculares são benignos (p. ex., hemangiomas); alguns com comportamento intermediário e localmente agressivo (p. ex., sarcoma de Kaposi) e outros altamente malignos (p. ex., angiossarcomas).
- Os tumores benignos comumente formam canais vasculares revestidos por CEs com aparência normal. As neoplasias malignas frequentemente são lesões sólidas e bem celularizadas, exibindo atipia citológica e vasos mal definidos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Patologia da intervenção vascular

As alterações morfológicas que ocorrem nos vasos após intervenção terapêutica – angioplastia com balão, implantação de *stent* ou cirurgia de revascularização (*bypass*) – recapitulam muitas alterações que ocorrem no quadro de outras formas de lesão vascular. Trauma local (p. ex., por *stent*), trombose vascular (após angioplastia) ou forças mecânicas anormais (p. ex., veia safena introduzida na circulação arterial como um enxerto de *bypass* da artéria coronária) todas induzem as mesmas respostas de cura estereotipada – hiperplasia fibromuscular da íntima compostas por CMLs e MEC. Desse modo, assim como na aterosclerose, as intervenções que danificam o endotélio também tendem a induzir o espessamento da íntima pelo recrutamento de CMLs e promoção da deposição da MEC.

Stent Endovascular

A estenose arterial (especialmente a das artérias coronárias e carótidas) pode ser dilatada por meio de insuflação transitória de um cateter-balão com pressão suficiente para romper a placa de oclusão (*angioplastia com balão*). Ao fazê-lo, uma *dissecção arterial* limitada também é induzida. A angioplastia pode ser complicada por uma *obstrução abrupta* resultante da compressão do lúmen por uma dissecção circunferencial ou longitudinal extensa, ou por trombose. Assim, mais de 90% dos procedimentos coronários endovasculares envolve angioplastia e colocação de *stents coronários*, concomitantemente.

Os *stents* coronários são tubos expansíveis de malha metálica. Eles propiciam um lúmen maior e mais regular, "aderem" os retalhos da íntima e as dissecações que ocorrem durante a angioplastia e limitam mecanicamente o espasmo vascular. No entanto, como consequência da lesão endotelial, a *trombose* é uma importante complicação imediata pós-*stent*. Os pacientes devem receber potentes agentes antitrombóticos (principalmente antagonistas plaquetários) para

******ebook converter DEMO Watermarks*******

evitar oclusões trombóticas catastróficas agudas até que a região do *stent* se torne endotelializada. O sucesso de longo prazo da angioplastia é limitado pelo desenvolvimento de *reestenose proliferativa intra-stent*. Esse espessamento da íntima causa oclusão luminal clinicamente significativa em até um terço dos pacientes entre 6 a 12 meses após inserção de *stent* (Fig. 10.32). A geração mais recente de *stents liberadores de fármacos* é projetada para evitar esta complicação por meio da liberação de fármacos antiproliferativos (p. ex., paclitaxel, sirolimo) que bloqueiam a ativação das CMLs na parede do vaso adjacente. O uso desses *stents* reduz a incidência de reestenose, após 1 ano, em 50% a 80%.

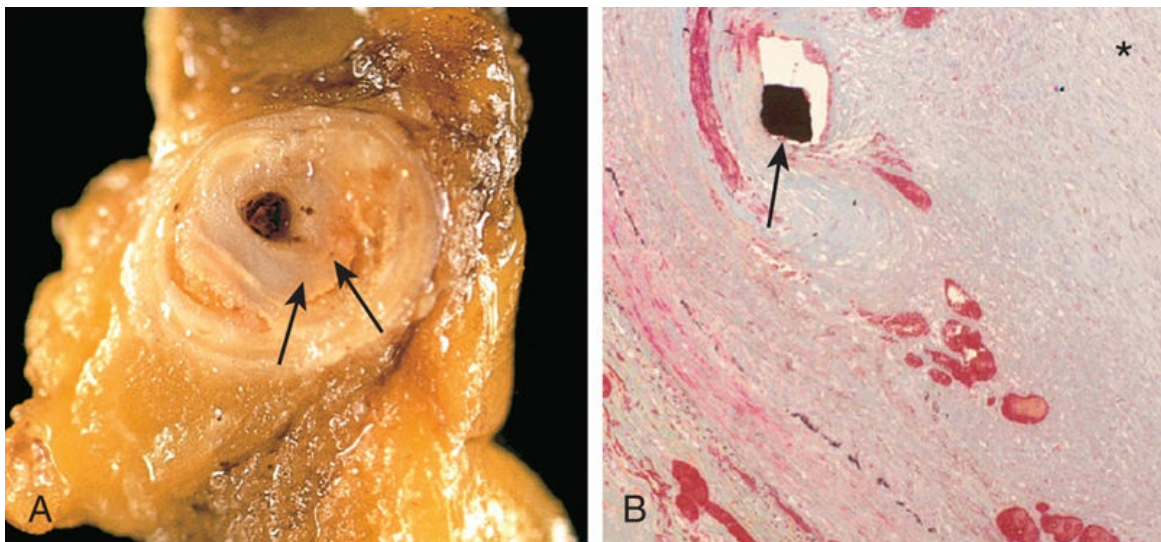



FIGURA 10.32 Reestenose após angioplastia e colocação de *stents.* (A) Aspecto macroscópico de placa aterosclerótica residual (*seta*) e nova lesão proliferativa brilhante na íntima. (B) Aspecto histológico exibindo neoíntima espessada separando e recobrindo os fios do *stent* (*diamante negro indicado pela seta*) que invade o lúmen vascular (*asterisco*). (B. Reproduzida de Schoen FJ, Edwards WD: Pathology of cardiovascular interventions, including endovascular therapies, revascularization, vascular replacement, cardiac assist/replacement, arrhythmia control, and repaired congenital heart disease. In Silver MD, et al., editors: Cardiovascular pathology, ed 3, Philadelphia, 2001, Churchill Livingstone.)

Substituição Vascular

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os enxertos vasculares sintéticos ou autólogos geralmente são usados para substituir vasos danificados ou contornar as artérias lesionadas (*by-pass em artérias*). Entre os enxertos sintéticos, os de grande calibre (12 a 18 mm de diâmetro) funcionam bem em locais de alto fluxo, como a aorta, ao passo que os enxertos artificiais de pequeno calibre (8 mm ou menos de diâmetro) geralmente falham em virtude de uma trombose aguda ou hiperplasia tardia da íntima, principalmente na junção do enxerto e a vasculatura nativa.

Consequentemente, quando a substituição de um vaso de pequeno calibre é necessária (p. ex., para cirurgias de *bypass* da artéria coronária), os enxertos são confeccionados a partir da veia safena autóloga (retirada da perna do próprio paciente) ou da artéria mamária interna esquerda. A viabilidade de longo prazo dos enxertos da veia safena é de apenas 50% em 10 anos. Estes enxertos ocluem por causa de trombose (tipicamente no início), espessamento da íntima (meses a anos, pós-operatório) e aterosclerose da veia enxertada. Em contraste, mais de 90% dos enxertos da artéria mamária interna estão patentes após 10 anos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Bhutani M, Polizzotto MN, Uldrick TS, et al. Kaposi sarcomaassociated herpesvirus-associated malignancies: epidemiology, pathogenesis, and advances in treatment. *Semin Oncol*. 2015;42:247. [Uma revisão sólida e completa.]

Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med*. 2011;17:1402. [Uma revisão bem escrita do estado atual do campo, incluindo os recentes avanços de tradução.]

Fishbein MC, Fishbein GA. Arteriosclerosis: facts and fancy. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24:335. [Uma revisão divertida e inspiradora em tópicos da "sabedoria convencional" cardiovascular.]

Gillis E, Van Laer L, Loeys BL. Genetics of thoracic aortic aneurysm: at the crossroad of transforming growth factor-β signaling and vascular smooth muscle cell contractility. *Circ Res*. 2013;113:327. [Uma discussão atualizada da base molecular e celular de aneurismas torácicos e dissecações.]

Gimbrone Jr MA, Garcia-Cardeña G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol*. 2013;22:9. [Uma revisão bem escrita sobre as respostas endoteliais às forças mecânicas de um dos principais grupos da área.]

Grebe A, Latz E. Cholesterol crystals and infl ammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:313. [Uma revisão da ativação do inflamassoma por cristais de colesterol e seu papel na aterosclerose.]

Hansson GK, Libby P, Tabas I. Infl ammation and plaque vulnerability. *J Intern Med*. 2015;278:483. [Uma revisão atualizada dos conceitos atuais que ligam a inflamação e a vulnerabilidade da placa.]

Inoue T, Croce K, Morooka T, et al. Vascular infl ammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:1057. [Excelente visão geral das vias inflamatórias que influenciam os resultados das intervenções vasculares percutâneas.]

Jaffe R, Strauss B. Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:119. [Uma discussão imparcial sobre as complicações após a colocação do stent da artéria coronária.]

Jennette J, Falk R. Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:10. [Uma classificação da vasculite baseada em vias patogênicas e os vasos envolvidos; fornece uma boa organização de um aspecto complexo e potencialmente confuso da patologia vascular.]

Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:463. [Uma visão bem escrita e bem organizada do quadro geral na vasculite ANCA.]

Kim FY, Marhefka G, Ruggiero NJ, et al. Saphenous vein graft disease: review of pathophysiology, prevention, and treatment. *Cardiol Rev*. 2013;21:101. [Uma boa visão geral da patogenia e dos problemas clínicos da obstrução aguda do enxerto de veia safena e estenose crônica.]

Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in

******ebook converter DEMO Watermarks*******

atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013;38:1092. [Excelente revisão da literatura experimental e clínica que descreve o papel da imunidade específica e adaptativa na patogenia da aterosclerose.]

MacAlpin RN. Some observations on controversies about coronary arterial spasm. *Int J Cardiol*. 2015;181:389. [Uma boa visão clínica do espasmo coronário e de suas sequelas.]

Michel JB, Martin-Ventura JL, Egido J, et al. Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans. *Cardiovasc Res*. 2011;90:18. [Uma boa discussão sobre as vias moleculares subjacentes à formação do aneurisma da aorta abdominal humana.]

Monahan-Earley R, Dvorak AM, Aird WC. Evolutionary origins of the blood vascular system and endothelium. *J Thromb Haemost*. 2013;11(Suppl 1):46. [Interessante discussão sobre a base evolutiva para o desenvolvimento vascular, incluindo explicações convincentes sobre a heterogeneidade endotelial.]

Penel N, Marréaud S, Robin YM, et al. Angiosarcoma: state of the art and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;22:1266. [Abrangente resumo clínico deste tumor vascular agressivamente maligno.]

Ridker P. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118:145. [Uma composição de opiniões bem escrita sobre como o CRP se liga a outros mediadores inflamatórios e identifica potencialmente alvos terapêuticos.]

---

* *Nota da Revisão Científica*: Também denominada demência vascular.

* *Nota da Revisão Científica*: Vale destacar que o quadro de aterosclerose se desenvolve somente em artérias de médio e grande calibre.

* *Nota da Revisão Científica*: Também denominada mediosclerose *Mönckeberg*.

* *Nota da Revisão Científica*: Hiperplasia mio-intimal.

* *Nota da Revisão Científica*: A terminologia *placas instáveis* também pode ser empregada.

* *Nota da Revisão Científica*: Depósitos que contêm complexos de HBsAg-HBsAc nos vasos afetados.

* *Nota da Revisão Científica*: Observam-se manifestações otorrinolaringológicas, de cabeça e pescoço: as quais incluem nariz/seios, ouvidos, olhos, laringe/traqueia, cavidade oral e glândulas salivares.

* *Nota da Revisão Científica*: As linfangites são frequentemente encontradas no contexto das infecções bacterianas, entretanto, outros agentes não bacterianos podem estar associados a essa lesão, tais como: agentes virais (herpes simples, herpes-zóster); agentes fúngicos (*Aspergillus* e *Sporothrix schenckii*); artrópodes (a partir de sua mordedura) e por ação iatrogênica. Destaca-se, inclusive, que a linfangite por tais agentes pode mimetizar os aspectos clínicos associados ao quadro bacteriano.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 11

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Coração

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O coração é um órgão realmente incrível, que bate mais de 40 milhões de vezes por ano e bombeia mais de 7.500 litros de sangue por dia; em um indivíduo com expectativa de vida normal, o volume acumulado de sangue encheria três navios superpetroleiros. O sistema cardiovascular é o primeiro sistema de órgãos a se tornar totalmente funcional *in utero* (por volta da oitava semana de gestação); sem os batimentos cardíacos e o suprimento vascular, o desenvolvimento

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fetal não poderia continuar, e o embrião morreria. Quando o coração falha no período pós-natal, os resultados são igualmente catastróficos. De fato, a doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade em todo o mundo e é responsável por uma em cada quatro de todas as mortes que ocorrem nos Estados Unidos — aproximadamente uma morte a cada minuto ou 610 mil mortes por ano (uma mortalidade maior que todos os tipos de câncer combinados). O impacto econômico anual das doenças cardíacas excede 200 bilhões de dólares e a cardiopatia isquêmica contribui com mais da metade. Além disso, quase um terço dessas mortes é "prematura", ocorrendo em indivíduos com menos de 75 anos; como consequência, há um ônus econômico adicional pelos anos de produtividade perdidos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Visão geral da cardiopatia

Embora muitas doenças possam afetar o sistema cardiovascular, as vias fisiopatológicas que deixam o coração "avariado" podem ser reunidas em seis mecanismos principais:

- *Insuficiência da bomba*. Nos casos mais comuns, a contração do músculo cardíaco é fraca e as câmaras não conseguem esvaziar de forma adequada — é a chamada *disfunção sistólica*. Em alguns casos, o músculo não consegue relaxar o suficiente para permitir o enchimento ventricular o que leva à *disfunção diastólica*.
- *Obstrução do fluxo*. As lesões que impedem a abertura das valvas (p. ex., estenose calcificada da valva da aorta) ou que aumentam as pressões nas câmaras ventriculares (p. ex., hipertensão sistêmica ou coarctação da aorta) podem sobrecarregar o miocárdio, que precisa bombear contra a obstrução.
- *Fluxo regurgitante*. As patologias valvares que permitem refluxo de sangue promovem aumento no volume de carga após cada contração, o que pode sobrepujar a capacidade de bombeamento das câmaras envolvidas.
- *Desvio do fluxo*. Os defeitos (congênitos ou adquiridos) que desviam inadequadamente o sangue de uma câmara para a outra ou de um vaso para o outro provocam sobrecarga de pressão e de volume.
- *Distúrbios da condução cardíaca*. Os impulsos cardíacos descoordenados ou o bloqueio das vias de condução podem causar arritmias que diminuem a frequência da contração ou comprometem o débito cardíaco eficaz.
- *Ruptura do coração ou de um vaso de grande calibre*. A perda da continuidade circulatória (p. ex., ferimento por arma de fogo que atravessa a aorta torácica) leva à perda de grandes quantidades de sangue, choque hipotensivo e morte.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Insuficiência cardíaca

A insuficiência do coração, geralmente denominada *insuficiência cardíaca congestiva (ICC)*, é o desfecho comum de muitas formas de cardiopatias e normalmente é uma condição progressiva com prognóstico desfavorável. Somente nos Estados Unidos, mais de 5 milhões de pessoas são afetadas, resultando em mais de 1 milhão de hospitalizações e um ônus financeiro de mais de 32 bilhões de dólares. Aproximadamente metade dos pacientes morre em até 5 anos a partir do diagnóstico de ICC, e 1 em cada 9 mortes nos Estados Unidos inclui insuficiência cardíaca como uma causa que contribui para isso.

A ICC surge quando o coração não consegue produzir débito suficiente para satisfazer as demandas metabólicas dos tecidos ou apenas consegue satisfazê-las sob pressões de enchimento superiores às normais; em pequeno número de casos, a insuficiência cardíaca pode ser consequência de aumento significativo das demandas dos tecidos, como ocorre no hipertireoidismo, ou de capacidade insuficiente de transportar oxigênio, como na anemia (*insuficiência de alto débito*). O início da ICC pode ser abrupto, como nos casos de infarto extenso do miocárdio ou disfunção valvar aguda. Em muitos pacientes, a ICC desenvolve-se gradual e insidiosamente como resultado dos efeitos cumulativos da sobrecarga crônica de trabalho ou da perda progressiva de miocárdio.

A insuficiência cardíaca pode resultar de disfunção sistólica ou diastólica. A disfunção sistólica resulta da função contrátil miocárdica inadequada, geralmente como consequência da doença cardíaca isquêmica ou hipertensão arterial. A disfunção diastólica refere-se à incapacidade do coração de relaxar e encher adequadamente, o que pode ser consequência de hipertrofia ventricular esquerda maciça, fibrose miocárdica, deposição amiloide ou pericardite constrictiva. Aproximadamente metade dos casos de ICC é atribuída à disfunção diastólica, com maior frequência observada em adultos mais velhos, pacientes diabéticos e mulheres. A insuficiência cardíaca também pode ser causada por disfunção valvar (p. ex., devido à endocardite),

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ou pode ocorrer após aumentos rápidos no volume sanguíneo ou na pressão arterial, mesmo que o coração seja normal.

Quando o coração com defeito não pode mais efetivamente bombear sangue, há um aumento nos volumes ventriculares diastólicos finais, aumento das pressões diastólicas finais e pressões venosas elevadas. Assim, o débito cardíaco inadequado – denominado *insuficiência anterógrada* – está quase sempre acompanhado por aumento do congestionamento da circulação venosa - ou seja, *insuficiência retrógrada*. Embora a raiz do problema na ICC normalmente seja a função cardíaca deficiente, com o tempo praticamente todos os órgãos são afetados por uma combinação de insuficiência anterógrada e retrógrada.

O sistema cardiovascular tenta compensar a redução da contratilidade miocárdica ou o aumento da carga hemodinâmica por meio de vários mecanismos homeostáticos:

- *Mecanismo de Frank-Starling*. O aumento do volume de enchimento diastólico final dilata o coração e alonga as fibras musculares cardíacas; essas fibras alongadas se contraem mais vigorosamente, aumentando dessa forma o débito cardíaco. Quando o ventrículo dilatado é capaz de manter o débito cardíaco desse modo, diz-se que o paciente tem *insuficiência cardíaca compensada*. Contudo, a dilatação ventricular ocorre à custa de aumento na tensão das paredes e intensifica as necessidades de oxigênio de um miocárdio já comprometido. Com o tempo, o músculo em falência não consegue mais impelir um volume de sangue suficiente para satisfazer às necessidades do corpo, e o paciente desenvolve a *insuficiência cardíaca descompensada*.
- *Ativação dos sistemas neuro-humorais*
    - A liberação do neurotransmissor norepinefrina pelo sistema nervoso autônomo eleva a frequência cardíaca e aumenta a contratilidade do miocárdio e a resistência vascular.
    - A ativação do sistema renina-angiotensina-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aldosterona estimula a retenção de sal e água (o que aumenta o volume circulatório) e eleva o tônus vascular.
    - A liberação do peptídeo natriurético atrial equilibra o sistema renina-angiotensina-aldosterona por meio da diurese e do relaxamento do músculo liso vascular.
- *Alterações na estrutura do miocárdio, que incluem o aumento da massa muscular*. Os cardiomiócitos se adaptam ao aumento da carga de trabalho reunindo novos sarcômeros — uma alteração que é acompanhada pelo aumento de tamanho dos miócitos (hipertrofia) (Fig. 11.1).
    - Nas *condições com sobrecarga de pressão* (p. ex., hipertensão, estenose valvar), novos sarcômeros tendem a ser adicionados paralelamente ao longo eixo dos miócitos, adjacentes aos sarcômeros existentes. O diâmetro crescente das fibras musculares leva à *hipertrofia concêntrica* — a espessura da parede ventricular aumenta sem que ocorra aumento no tamanho da câmara.
    - Nas *condições com sobrecarga de volume* (p. ex., regurgitação valvar, *shunts*), os novos sarcômeros são adicionados em série aos sarcômeros existentes, de modo que o comprimento das fibras musculares aumenta. Como consequência, os ventrículos tendem a dilatar, e a espessura resultante das paredes pode estar aumentada, normal ou diminuída; assim, o peso do coração — em vez da espessura das paredes — é a melhor medida da hipertrofia do coração com sobrecarga de volume.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

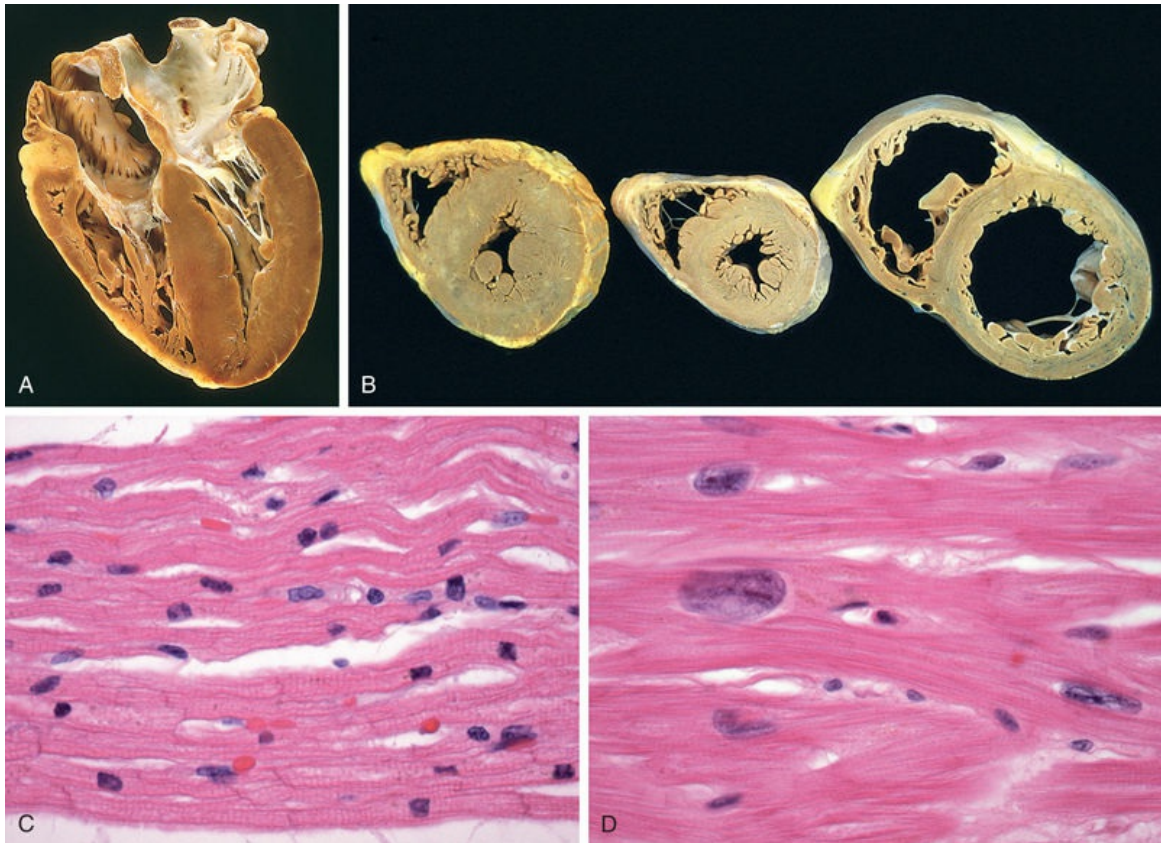



FIGURA 11.1 Hipertrofia ventricular esquerda. (A) Hipertrofia por pressão devido à obstrução do fluxo do ventrículo esquerdo. O ventrículo esquerdo está exibido no *canto inferior direito* desta visão apical das quatro câmaras cardíacas. (B) Hipertrofia ventricular esquerda com e sem dilatação, vista em cortes transversais do coração. Comparado a um coração normal (*centro*), os corações hipertrofiados por pressão (*esquerda e em A*) apresentam aumento da massa e da espessura da parede ventricular esquerda, enquanto o coração hipertrofiado e dilatado (*à direita*) apresenta aumento da massa, mas com espessura da parede normal. (C) Miocárdio normal. (D) Miocárdio hipertrofiado (os painéis *C* e *D* são fotomicrografias na mesma ampliação). Observe o aumento no tamanho da célula e do núcleo dos miócitos hipertrofiados. (A e B. Reproduzido com permissão de Edwards WD: Cardiac anatomy and examination of cardiac specimens. In Emmanouilides GC, et al, editors: Moss and Adams heart disease in infants, children, and adolescents: including the fetus and young adults, ed 5, Filadélfia, 1995, Williams & Wilkins, p 86.)

A *hipertrofia compensatória* ocorre com algum custo. As necessidades de oxigênio do miocárdio hipertrófico estão aumentadas devido ao aumento da sua massa celular. Como o leito capilar do miocárdio não se expande no mesmo ritmo que as demandas de oxigênio de suas células, o miocárdio torna-se vulnerável à lesão isquêmica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Normalmente, a hipertrofia também está associada a padrões de expressão gênica reminiscentes dos miócitos fetais, como mudanças na forma dominante da cadeia pesada da miosina produzida. A alteração da expressão gênica pode contribuir para mudanças na função dos miócitos, as quais levam a aumentos na frequência cardíaca e na força de contração, que melhoram o débito cardíaco, mas também podem provocar elevação do consumo cardíaco de oxigênio. Diante da isquemia e dos aumentos crônicos na carga de trabalho, surgem por fim outras alterações indesejáveis, entre elas apoptose de miócitos, alterações citoesqueléticas e aumento da deposição de matriz extracelular (MEC).

A hipertrofia cardíaca compensatória patológica está correlacionada com mortalidade mais elevada; de fato, a hipertrofia cardíaca é um fator de risco independente para morte súbita cardíaca. Por outro lado, a hipertrofia por sobrecarga de volume induzida pelo exercício físico aeróbico regular (hipertrofia fisiológica) normalmente é acompanhada de aumento na densidade capilar, com redução da frequência cardíaca e da pressão arterial em repouso. Essas adaptações fisiológicas reduzem a morbidade e a mortalidade cardiovasculares totais. Em comparação, o exercício físico estático (p. ex., o levantamento de pesos) está associado à hipertrofia por pressão e pode não ter os mesmos efeitos benéficos.

Insuficiência Cardíaca Esquerda

A insuficiência cardíaca pode afetar predominantemente o lado esquerdo ou o direito, ou pode envolver ambos os lados do coração. As causas mais comuns da insuficiência cardíaca esquerda são a doença isquêmica do coração (DIC), a hipertensão sistêmica, a doença da valva da aorta ou da valva atrioventricular esquerda (mitral) e as doenças primárias do miocárdio (p. ex., amiloidose). Os efeitos morfológicos e clínicos da ICC esquerda provêm da diminuição da perfusão sistêmica e da elevação das pressões de retorno dentro da circulação pulmonar.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Coração

Os achados cardíacos **macroscópicos** dependem do processo da doença subjacente; pode haver, por exemplo, infarto do miocárdio ou deformidades valvares. Com exceção da insuficiência causada pela estenose da valva atrioventricular esquerda ou por cardiomiopatias restritivas (descritas mais adiante), o ventrículo esquerdo geralmente está hipertrofiado e pode estar dilatado, às vezes de forma maciça. A dilatação do ventrículo esquerdo pode resultar em insuficiência da valva atrioventricular esquerda (mitral) e no aumento do tamanho do átrio esquerdo, o que está associado à incidência maior de fibrilação atrial. As alterações **microscópicas** da insuficiência cardíaca são inespecíficas e consistem principalmente na hipertrofia dos miócitos acompanhada de fibrose intersticial de gravidade variável. Sobre essa base, pode haver outras lesões que contribuem para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca (p. ex., infarto do miocárdio recente ou antigo).

Pulmões

Na insuficiência cardíaca esquerda, a elevação da pressão nas veias pulmonares é transmitida retrogradamente aos capilares e artérias pulmonares, provocando congestão e edema, bem como derrame pleural, por causa do aumento da pressão hidrostática nas vênulas da pleura visceral. Os pulmões tornam-se pesados e encharcados, e microscopicamente exibem transudatos perivasculares e intersticiais, edema nos septos alveolares e **acúmulo de líquido edematoso nos espaços alveolares**. Na insuficiência cardíaca crônica, uma quantidade variável de hemácias extravasa dos capilares para os espaços alveolares, onde são fagocitados por macrófagos. A subsequente degradação das hemácias e sua hemoglobina deixa os macrófagos alveolares repletos de hemossiderina — são as chamadas **células da insuficiência cardíaca** —, que refletem episódios prévios de edema pulmonar.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

A dispneia (falta de ar) ao esforço geralmente é o sintoma inicial e mais significativo da insuficiência cardíaca esquerda; a tosse também é comum e resulta da transudação de líquido para o interior dos espaços aéreos. À medida que a insuficiência progride, os pacientes passam a sentir dispneia quando estão deitados (*ortopneia*); isso ocorre porque a posição supina aumenta o retorno venoso proveniente das extremidades inferiores e também eleva o diafragma. Normalmente, a ortopneia é aliviada quando o paciente senta ou fica em pé; por essa razão, os pacientes geralmente dormem sentados com o tronco ereto. A *dispneia paroxística noturna* é uma forma particularmente drástica de falta de ar, na qual os pacientes acordam com dispneia intensa que chega à beira da sensação de sufocamento.

As outras manifestações da insuficiência do ventrículo esquerdo incluem aumento de tamanho do coração (cardiomegalia), taquicardia, presença de terceira bulha cardíaca (B_3) e estertores finos na base dos pulmões, causados pela abertura dos alvéolos pulmonares edematosos. À medida que a dilatação ventricular progride, os músculos papilares são deslocados para fora, o que causa regurgitação mitral e sopro sistólico. A subsequente dilatação crônica do átrio esquerdo pode causar *fibrilação atrial*, que se manifesta como um batimento cardíaco "irregularmente irregular". Essas contrações atriais descoordenadas, caóticas, reduzem a contribuição atrial para o enchimento ventricular, então há redução do volume de enchimento ventricular. A fibrilação atrial também causa estase do sangue (particularmente no apêndice atrial), o que frequentemente leva a formação de trombos que, por sua vez, liberam êmbolos e causam acidentes vasculares cerebrais e manifestações de infarto em outros órgãos.

A diminuição do débito cardíaco causa redução da perfusão renal que, por sua vez, ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que eleva o volume e a pressão intravascular (Caps. 4 e 10). Infelizmente, com o coração falhando, esses efeitos compensatórios exacerbam o edema pulmonar. Uma redução adicional da perfusão renal poderá provocar *azotemia pré-renal*, com excreção deficiente de resíduos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nitrogenados e aumento do distúrbio metabólico. Na ICC grave, a diminuição da perfusão cerebral pode se manifestar na forma de *encefalopatia hipóxica*, caracterizada por irritabilidade, diminuição da cognição e inquietação, que podem progredir para estupor e coma.

O tratamento para ICC geralmente está focado – pelo menos inicialmente – na correção da causa subjacente, por exemplo, um defeito valvar ou perfusão cardíaca inadequada. Na ausência dessas causas, a abordagem clínica inclui a restrição de sal ou a administração de compostos farmacológicos que reduzem de forma variável a sobrecarga de volume (por exemplo, diuréticos), aumentam a contratilidade miocárdica (os chamados "inotrópicos positivos") ou reduzem a pós-carga (bloqueio adrenérgico ou inibidores da enzima conversora da angiotensina). Os inibidores da enzima conversora da angiotensina parecem beneficiar os pacientes não somente pela oposição à retenção de água e sal mediada pela aldosterona, mas também pela limitação da hipertrofia e remodelação dos cardiomiócitos por mecanismos incertos. Embora a terapia de ressincronização cardíaca (estimulação exógena dos ventrículos direito e esquerdo) e a modulação da contratilidade cardíaca (estimulação exógena do músculo cardíaco) tenham aumentado recentemente o armamento do cardiologista, a ICC continua a ser uma causa grave de morbidade e mortalidade humana.

Insuficiência Cardíaca Direita

A insuficiência cardíaca direita geralmente é a consequência da insuficiência cardíaca esquerda, visto que qualquer aumento de pressão na circulação pulmonar produz inevitavelmente aumento da carga do lado direito do coração. Consequentemente, as causas da insuficiência cardíaca direita incluem todas aquelas que induzem a insuficiência cardíaca esquerda. A insuficiência cardíaca direita isolada também pode ocorrer de forma menos frequente e normalmente ocorre em pacientes com alguma das diversas desordens que afetam os pulmões; isso é denominado frequentemente *cor pulmonale*. Além das doenças pulmonares parenquimatosas, *cor pulmonale* também pode surgir secundária a desordens que afetam a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vasculatura pulmonar, por exemplo, hipertensão pulmonar primária (Cap. 13), tromboembolismo pulmonar recorrente ou condições que causam vasoconstricção pulmonar (apneia obstrutiva do sono). *A característica comum desses distúrbios é a hipertensão pulmonar* (discutida mais adiante), que resulta em hipertrofia e dilatação do lado direito do coração. Na cor pulmonale, a hipertrofia e a dilatação miocárdica geralmente estão restritas aos átrio e ventrículo direitos, embora a projeção do septo ventricular para a esquerda possa reduzir o débito cardíaco causando uma obstrução do trato de saída.

Os principais efeitos morfológicos e clínicos da insuficiência cardíaca direita diferem daqueles da insuficiência cardíaca esquerda, uma vez que o ingurgitamento dos sistemas venosos sistêmico e portal normalmente é pronunciado e a congestão pulmonar é mínima.

Morfologia

Fígado e Sistema Porta

O tamanho e o peso do fígado geralmente estão aumentados (**hepatomegalia congestiva**). A superfície de corte exibe **congestão passiva** intensa, um padrão conhecido como **fígado em noz-moscada** (Cap. 4); as áreas centrolobulares congestas estão circundadas por um parênquima periférico mais pálido, não congesto. Quando há também insuficiência cardíaca esquerda, a hipóxia central intensa produz **necrose centrolobular**, além de congestão sinusoidal. Na insuficiência cardíaca direita grave de longa duração, as áreas centrais podem se tornar fibróticas, dando origem à chamada **cirrose cardíaca**.

A insuficiência cardíaca direita também causa elevação da pressão na veia porta e em suas tributárias (**hipertensão portal**), e a congestão vascular faz com que o baço aumente de tamanho e fique firme (**esplenomegalia congestiva**). A congestão passiva crônica, se grave, afeta a parede do intestino tornando-a edematosa, e o quadro pode interferir na absorção de nutrientes e medicamentos.

Espaços Pleural, Pericárdico e Peritoneal

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A congestão venosa sistêmica causada pela insuficiência cardíaca direita pode produzir **transudatos** (**derrames**) nos espaços pleural e pericárdico, mas geralmente não causa edema no parênquima pulmonar. Os derrames pleurais são mais pronunciados quando há insuficiência cardíaca combinada dos lados direito e esquerdo, levando a elevadas pressões venosas pulmonares e sistêmicas. A combinação de congestão hepática (com ou sem redução da síntese de albumina) com a hipertensão portal dá origem a transudatos peritoneais (**ascite**). Se complicados, os derrames associados à ICC direita são transudatos com baixo teor de proteína e ausência de células inflamatórias.

Tecidos Subcutâneos

O edema periférico das partes dependentes do corpo, principalmente pés e pernas, é uma característica inconfundível da insuficiência cardíaca direita. Nos pacientes cronicamente acamados, o edema pode ser principalmente pré-sacral.

Características Clínicas

Ao contrário da insuficiência cardíaca esquerda, a insuficiência cardíaca direita pura normalmente produz poucos sintomas respiratórios. Em vez disso, as manifestações clínicas estão relacionadas com a congestão venosa portal e sistêmica, que causa aumento de tamanho do fígado e do baço, edema periférico, derrame pleural e ascite. A congestão venosa e a hipóxia dos rins e do encéfalo que resultam da insuficiência cardíaca direita produzem alterações comparáveis àquelas provocadas pela hipoperfusão associada à insuficiência cardíaca esquerda.

Vale destacar que a descompensação cardíaca é marcada pelo aparecimento da ICC biventricular, que abrange características de ambas as formas de insuficiência cardíaca direita e esquerda. À medida que a ICC progride, os pacientes podem se tornar claramente cianóticos e acidóticos, como consequência da redução da perfusão tecidual que advém da diminuição do fluxo anterógrado e da crescente congestão retrógrada.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Insuficiência cardíaca

- A ICC ocorre quando o coração é incapaz de proporcionar uma perfusão que satisfaça as necessidades metabólicas dos tecidos periféricos; o débito cardíaco inadequado geralmente é acompanhado por aumento da congestão da circulação venosa.
- A insuficiência cardíaca esquerda geralmente resulta de doença isquêmica do coração, hipertensão sistêmica, doença da valva da aorta ou valva atrioventricular esquerda ou de doenças primárias do miocárdio; os sintomas são principalmente consequência do edema e da congestão pulmonar, embora a hipoperfusão sistêmica possa causar disfunção renal e encefálica.
- A insuficiência cardíaca direita geralmente resulta da insuficiência cardíaca esquerda e, com menor frequência, de distúrbios pulmonares primários; os sinais e sintomas estão relacionados principalmente com o edema periférico e a congestão visceral.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença cardíaca congênita

As cardiopatias congênitas são anormalidades do coração ou dos grandes vasos que estão presentes ao nascimento. São responsáveis por 20% a 30% de todos os defeitos congênitos e compreendem um amplo espectro de malformações, que variam de anomalias graves incompatíveis com a vida intrauterina ou perinatal, a lesões pequenas que produzem apenas sintomas mínimos ou ausentes ao nascimento, podendo ser totalmente irreconhecíveis durante a vida. A doença cardíaca congênita afeta quase 1% dos recém-nascidos (ou cerca de 40 mil crianças por ano nos Estados Unidos). A incidência é maior em neonatos prematuros e em natimortos; aproximadamente um quarto deles apresenta malformações cardíacas significativas. Os defeitos que permitem o nascimento geralmente afetam apenas uma única câmara ou região do coração. Doze distúrbios são responsáveis por 85% dos casos de cardiopatia congênita; suas frequências são apresentadas na Tabela 11.1.

Tabela 11.1

Frequência de Malformações Cardíacas Congênitas*

Malformação	Incidência por 1 milhão de nascidos vivos	%
Defeito do septo ventricular	4.482	42
Defeito do septo atrial	1.043	10
Estenose pulmonar	836	8
Ducto arterioso patente	781	7
Tetralogia de Fallot	577	5
Coarctação da aorta	492	5
Defeito do septo atrioventricular	396	4
Estenose aórtica	388	4
Transposição das grandes artérias	388	4
Tronco arterioso	136	1
Drenagem venosa pulmonar anômala total	120	1
Atresia da tricúspide	118	1
TOTAL	9.757	

* Resumo de 44 estudos publicados. A soma das porcentagens não resulta em 100% por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

causa do arredondamento. Dados de Hoffman JI, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease, *J Am Coll Cardiol* 39: 1890, 2002.

Graças aos avanços cirúrgicos, o número de pacientes que sobrevive com cardiopatia congênita está crescendo rapidamente e estima-se que chegue atualmente a mais de 2 milhões de pessoas apenas nos Estados Unidos. Embora a cirurgia possa corrigir as alterações hemodinâmicas, o coração operado pode não ser totalmente normal, já que a hipertrofia do miocárdio e a remodelagem cardíaca provocadas pelo defeito congênito podem ser irreversíveis; além disso, praticamente todas as cirurgias cardíacas deixam algum grau de cicatriz miocárdica. Essas alterações podem desencadear de forma secundária arritmias e disfunção miocárdica, que às vezes surgem muitos anos após a correção cirúrgica.

Patogenia

Em muitos casos, a cardiopatia congênita origina-se de um defeito na embriogênese entre a terceira e a oitava semanas de gestação, quando ocorre o desenvolvimento das principais estruturas cardiovasculares. Em quase 90% dos casos, a causa é desconhecida. Dos fatores etiológicos conhecidos, as causas ambientais, que incluem a rubéola congênita, os agentes teratogênicos e o diabetes materno, e os fatores genéticos são os mais bem caracterizados. A contribuição de *loci* gênicos específicos foi comprovada em formas familiares de cardiopatia congênita e por associações bem definidas com certas anomalias cromossômicas (p. ex., as trissomias do 13, 15, 18 e 21, e a síndrome de Turner).

A morfogênese cardíaca envolve vários genes que trabalham juntos para coreografar uma série complexa de eventos rigidamente regulados. As etapas-chave compreendem o comprometimento de células progenitoras com a linhagem miocárdica, a formação e a torção do tubo cardíaco, a segmentação e o crescimento das câmaras cardíacas, a formação das valvas cardíacas e a conexão dos grandes vasos com o coração. A orquestração adequada dessas transformações incríveis depende de redes de fatores de transcrição e de várias moléculas e vias de sinalização, que incluem as via Wnt, o fator de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

crescimento do endotélio vascular (VEGF), a proteína morfogenética óssea (BMP), o fator de crescimento transformador β (TGF-β), o fator de crescimento dos fibroblastos e a via Notch. Também é essencial para a morfogênese do coração a força mecânica transmitida pelo fluxo sanguíneo pulsátil, que é detectada pelas células cardíacas e dos vasos em desenvolvimento.

Como a elaboração de um coração normal envolve vários estágios, até as perturbações mais sutis podem influenciar negativamente o resultado. A maioria dos defeitos genéticos conhecidos consiste em mutações autossômicas dominantes que causam perda (ou, às vezes, ganho) da função de um fator em particular. Várias mutações envolvem fatores de transcrição. Por exemplo, os defeitos do septo atrial e do septo ventricular (DSA e DSV, respectivamente) e/ou os defeitos de condução podem ser causados por mutações que afetam fatores de transcrição, como as mutações do gene *TBX5* observadas na síndrome de Holt-Oram. Outros distúrbios (p. ex., a síndrome de Noonan) estão associados a mutações nas cascatas da sinalização intracelular que causam ativação constitutiva. Os micro-RNAs, bem como as mudanças epigenéticas (p. ex., metilação do DNA), também são cada vez mais reconhecidos como fatores contribuintes importantes. É provável que até estresses ambientais transitórios em momentos críticos nos primeiros estágios da gravidez possam causar alterações sutis na atividade dos fatores de transcrição que podem lembrar os defeitos produzidos por mutações hereditárias.

Características Clínicas

As várias anomalias estruturais da cardiopatia congênita podem ser reunidas em três grupos principais com base em suas consequências hemodinâmicas e clínicas: (1) malformações que causam *shunt* da esquerda para a direita; (2) malformações que causam *shunt* da direita para a esquerda (cardiopatias congênitas cianóticas); e (3) malformações que causam obstrução.

Um *shunt* é uma comunicação anormal entre câmaras ou vasos sanguíneos. Dependendo das relações de pressão, os *shunts* permitem que o fluxo sanguíneo passe do lado esquerdo para o lado direito do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

coração (ou vice-versa).

- No *shunt da direita para a esquerda*, a pele adquire tonalidade azul-escura (cianose) porque a circulação pulmonar sofre um desvio, e sangue pouco oxigenado coletado do sistema venoso entra na circulação arterial sistêmica.
- Já os *shunts da esquerda para a direita* aumentam o fluxo sanguíneo pulmonar e não estão associados (pelo menos no início) à cianose. Contudo, eles expõem a circulação pulmonar, de baixa pressão e baixa resistência, a pressões e volumes elevados; essas condições levam a mudanças adaptativas que aumentam a resistência vascular pulmonar para proteger o leito pulmonar, o que causa hipertrofia do ventrículo direito e, por fim, insuficiência. Com o tempo, a resistência pulmonar aumentada também pode provocar a inversão do *shunt* (da direita para a esquerda) e, consequentemente, cianose de início tardio.
- Algumas anomalias congênitas *obstruem o fluxo vascular* ao estreitarem as câmaras, as valvas ou os principais vasos sanguíneos. Uma malformação que se caracteriza pela obstrução completa é denominada *atresia*. Em alguns distúrbios (p. ex., na tetralogia de Fallot), uma obstrução (estenose pulmonar) pode estar associada a um *shunt* (da direita para a esquerda, por meio da DSV).

Na doença cardíaca congênita, a hemodinâmica alterada geralmente causa dilatação das câmaras ou hipertrofia das paredes. No entanto, alguns defeitos causam redução da massa muscular ou do tamanho das câmaras; nesses casos, a condição resultante é denominada *hipoplasia*, quando ocorre antes do nascimento e *atrofia*, quando se desenvolve após o nascimento.

Malformações Associadas aos *Shunts* da Esquerda para a Direita

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As desordens associadas aos *shunts* da esquerda para a direita representam o tipo mais comum de malformação cardíaca congênita. Compreendem os **defeitos do septo atrial** (**DSAs**), os **defeitos do septo ventricular (DSVs)** e o **ducto arterioso patente (DAP)** (Fig. 11.2). Os DSAs normalmente aumentam apenas o volume do ventrículo direito e o volume do fluxo de saída pulmonar, enquanto os DSVs e os DAPs aumentam o fluxo sanguíneo e a pressão pulmonares. As manifestações desses *shunts* variam de acordo com a gravidade, podendo haver desde ausência de sintomas até insuficiência cardíaca fulminante.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

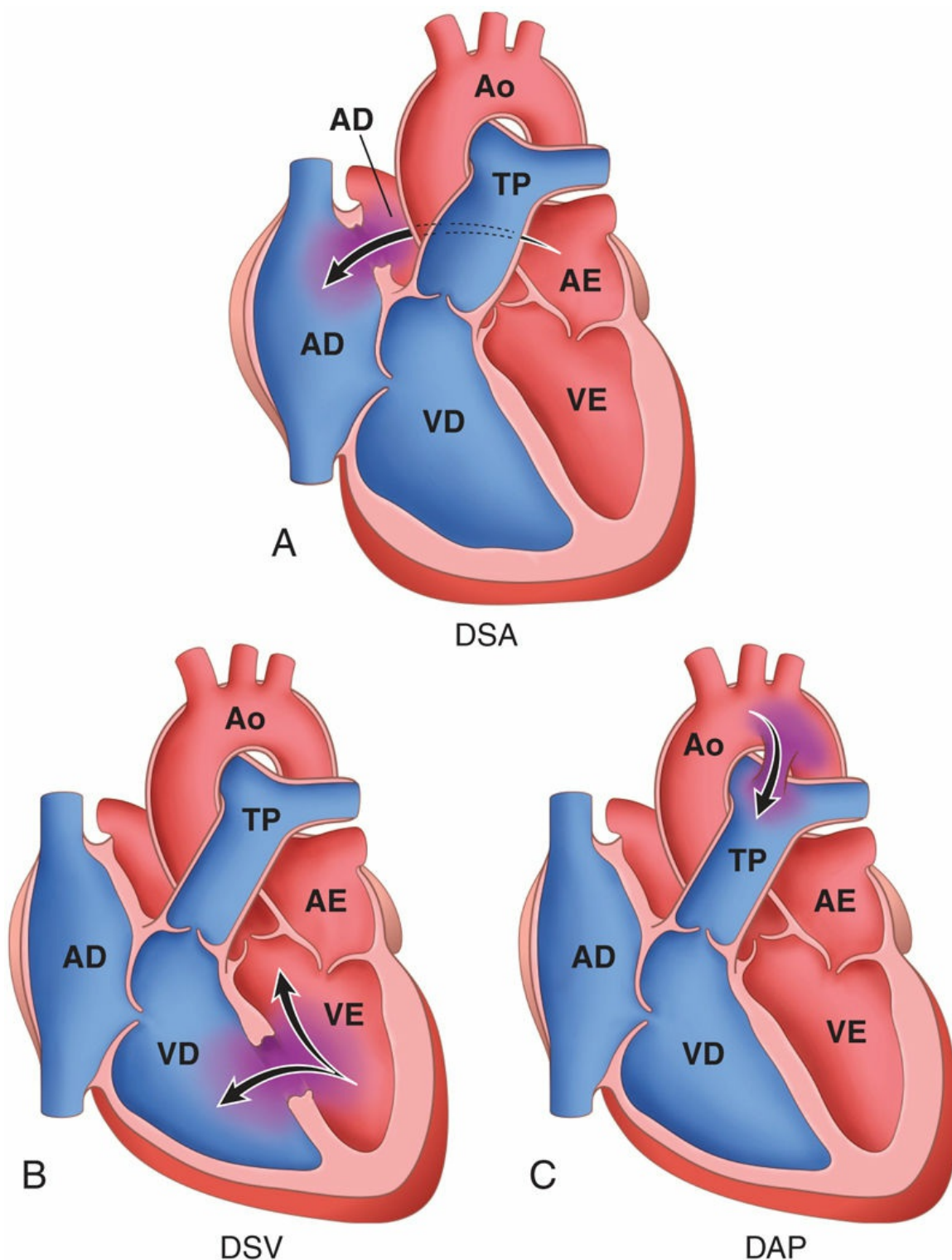



FIGURA 11.2 Causas congênitas comuns de *shunts* da esquerda para direita (as *setas* indicam a direção do fluxo sanguíneo). (A) Defeito do septo atrial (DSA). (B) Defeito do septo ventricular (DSV). (C) Ducto arterioso patente (DAP). *Ao*, Aorta; *AE*, átrio esquerdo; *VE*, ventrículo esquerdo; *TP*, tronco pulmonar; *AD*, átrio direito; *VD*,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ventrículo direito.

A cianose não é uma característica inicial dos distúrbios causados por esses defeitos. Contudo, como discutido anteriormente, um *shunt* da esquerda para a direita prolongado pode resultar em hipertensão pulmonar e um *shunt* da direita para a esquerda de sangue não oxigenado na circulação sistêmica, uma alteração marcada pelo surgimento da cianose (*síndrome de Eisenmenger*). Quando há o desenvolvimento de hipertensão pulmonar significativa, os defeitos estruturais da cardiopatia congênita são considerados irreversíveis. Esse é o fundamento que embasa a razão para a intervenção precoce, em muitos casos cirúrgica.

Defeitos do Septo Atrial e Forame Oval Patente

Durante o desenvolvimento cardíaco normal, os átrios direito e esquerdo permanecem em comunicação por meio de fenestrações (*ostium primum* e *ostium secundum*), que mais tarde originam o *forame oval*. Esse arranjo permite que sangue oxigenado proveniente da circulação materna passe do átrio direito para o átrio esquerdo, o que mantém o desenvolvimento fetal. Nos estágios finais do desenvolvimento intrauterino, os septos de tecido (*septum primum* e *septum secundum*) crescem e ocluem o forame oval e, em 80% dos casos, as pressões maiores do lado esquerdo do coração presentes ao nascimento fundem de modo permanente os septos, fechando assim o forame oval. Nos 20% dos casos restantes, há um *forame oval patente*; embora o retalho tenha o tamanho adequado para cobrir o forame, os septos não fundidos podem permitir um fluxo sanguíneo transitório da direita para a esquerda, como ocorre com a *manobra de Valsava* durante o espirro ou a evacuação. Embora isso geralmente apresente pouco significado, ocasionalmente se manifesta como *embolia paradoxal*, definida como embolia venosa (p. ex., de veias profundas da perna) que entra na circulação arterial sistêmica por meio de um defeito do forame oval.

Ao contrário do forame oval patente, o DSA é uma abertura anormal fixa no septo atrial que permite a passagem livre de sangue

******ebook converter DEMO Watermarks*******

entre as câmaras atriais. A maioria dos DSAs (90%) corresponde a defeitos do tipo *ostium secundum*, nos quais o crescimento do *septo secundum* é insuficiente para ocluir o *ostium secundum*.

Morfologia

Os DSAs do tipo **ostium secundum** (90% dos casos de DSA) são defeitos de parede lisa, localizados perto do forame oval e geralmente não estão associados a outras anomalias cardíacas. As lesões que afetam de modo significativo a hemodinâmica são acompanhadas por dilatação do átrio e do ventrículo direitos, hipertrofia do ventrículo direito e dilatação da artéria pulmonar, alterações que refletem os efeitos da sobrecarga crônica de volume.

Os DSAs do tipo **ostium primum** (responsáveis por 5% dos DSAs) ocorrem na parte mais inferior do septo atrial e podem estar associados a anormalidades nas valvas atrioventriculares esquerda (mitral) e direita (tricúspide), o que reflete a estreita relação entre o desenvolvimento do *septum primum* e o dos coxins endocárdicos. Nos casos mais graves, pode haver também DSV e um **canal atrioventricular comum**.

Os DSAs do tipo **sinus venosus** (responsáveis pelos 5% restantes dos casos) estão localizados no alto do septo atrial e, com frequência, estão associados à drenagem anômala das veias pulmonares no átrio direito ou na veia cava superior.

Características Clínicas

A maioria dos DSAs permanece assintomática até a idade adulta. Embora os DSVs sejam mais comuns, muitos se fecham espontaneamente. Como consequência, os DSAs — que apresentam menor probabilidade de se fechar espontaneamente — são os defeitos mais comuns diagnosticados nos adultos. Os DSAs provocam no início *shunts* da esquerda para a direita, como consequência das pressões mais baixas na circulação pulmonar e no lado direito do coração. Em geral, esses defeitos são bem tolerados, sobretudo se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tiverem menos de 1 cm de diâmetro; mesmo as lesões maiores geralmente não produzem sintomas durante a infância. Com o tempo, contudo, as sobrecargas crônicas de pressão e volume podem causar hipertensão pulmonar. O fechamento cirúrgico ou intravascular dos DSAs é realizado para impedir o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, embolia paradoxal e doença vascular pulmonar irreversível. A mortalidade é baixa, e a sobrevida pós-operatória é comparável à da população normal.

Defeitos do Septo Ventricular

Os defeitos do septo ventricular provocam *shunt* da esquerda para a direita e constituem a anomalia cardíaca congênita mais comum ao nascimento (Tabela 11.1 e Fig. 11.3). O septo ventricular normalmente é formado pela fusão de uma crista muscular que cresce para cima desde o ápice do coração até uma divisão membranosa mais fina que cresce para baixo desde os coxins endocárdicos. A região basal (membranosa) é a última parte do septo a se desenvolver, e 90% dos DSVs estão localizados nesse local. A maioria dos DSVs se fecha espontaneamente na infância, mas apenas 20% a 30% dos DSVs ocorrem isoladamente; a maioria está associada a outras malformações cardíacas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

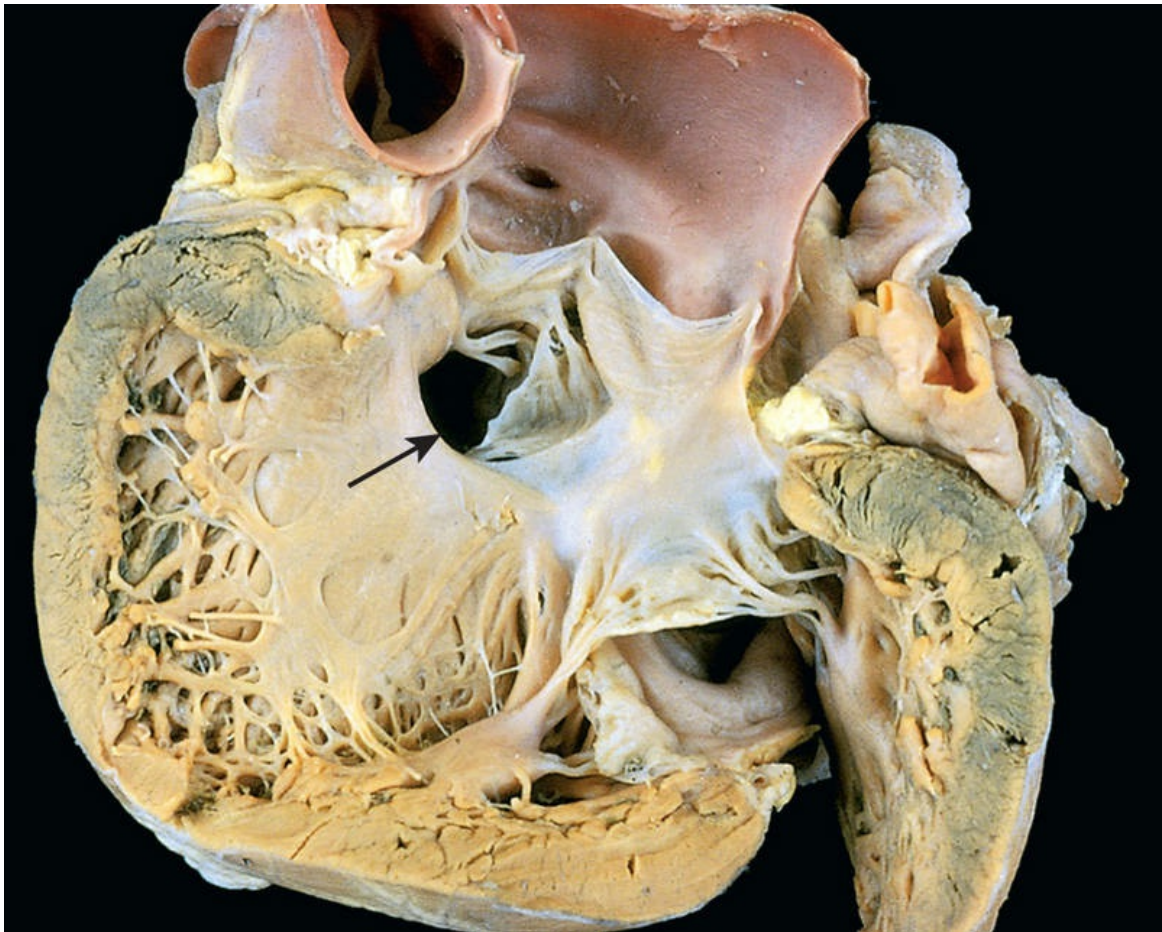



FIGURA 11.3 Defeito do septo ventricular do tipo membranoso (*seta*). (Cortesia de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)

Morfologia

O tamanho e a localização dos DSVs variam (Fig. 11.3) desde defeitos minúsculos no septo membranoso a aberturas grandes que envolvem praticamente toda a parede interventricular. Nos defeitos associados a um *shunt* significativo da esquerda para a direita, o ventrículo direito está hipertrofiado e muitas vezes dilatado. O diâmetro da artéria pulmonar está aumentado por causa do volume maior ejetado pelo ventrículo direito e maior pressão do lado direito. Alterações vasculares típicas da hipertensão pulmonar são comuns (Cap. 13).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

Os DSVs pequenos podem ser assintomáticos; metade dos defeitos localizados na porção muscular do septo fecha-se de modo espontâneo no primeiro ano de vida ou durante a infância. No entanto, os defeitos grandes provocam *shunt* da esquerda para a direita, com frequência complicado por hipertensão pulmonar e ICC. A hipertensão pulmonar progressiva, com resultante inversão do *shunt* e cianose, ocorre mais cedo e com mais frequência nos pacientes com DSVs do que naqueles com DSAs. Assim, a correção cirúrgica precoce está indicada para essas lesões. Os defeitos de tamanho pequeno ou médio que produzem lesões de fluxo no interior do ventrículo direito causam lesão endotelial e aumentam o risco de endocardite infecciosa.

Ducto Arterioso Patente

O *ducto arterioso* origina-se da artéria pulmonar esquerda e une-se à aorta em posição imediatamente distal à origem da artéria subclávia esquerda. Durante a vida intrauterina, esse ducto permite que o sangue passe da artéria pulmonar para a aorta, desviando dos pulmões não oxigenados. Nos bebês a termo saudáveis, o ducto estreita-se logo após o nascimento e fecha-se após 1 a 2 dias; essas alterações ocorrem em resposta ao aumento da oxigenação arterial, à diminuição da resistência vascular pulmonar e ao declínio dos níveis locais de prostaglandina E_2. A obliteração completa ocorre nos primeiros meses de vida, restando apenas um cordão de tecido fibroso conhecido como *ligamento arterioso* (*ligamentum arteriosum*). Nos bebês com hipóxia (relacionada com distúrbio respiratório ou doença cardíaca), o fechamento do ducto com frequência é retardado (ou não ocorre). Os DAPs são responsáveis por cerca de 7% das lesões cardíacas congênitas (Tabela 11.1 e Fig. 11.2), e a grande maioria desses defeitos (90%) tem ocorrência isolada.

Características Clínicas

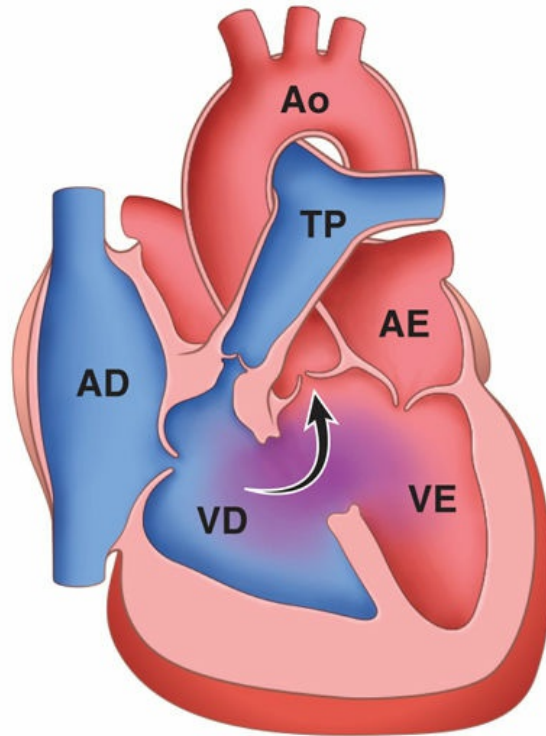
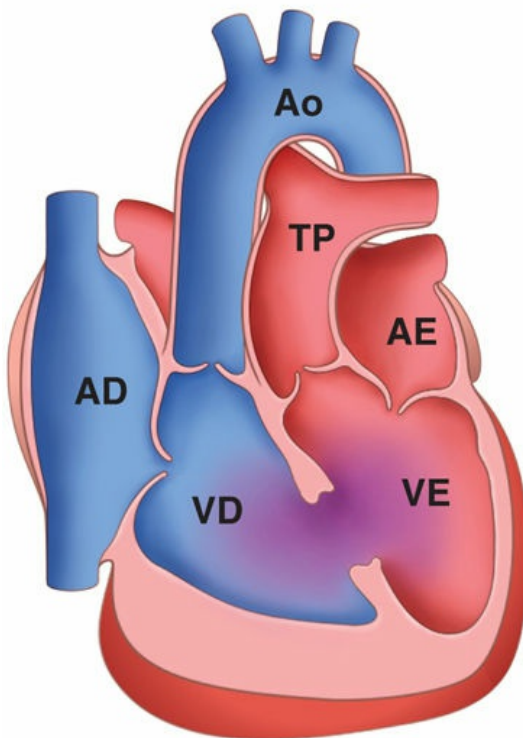
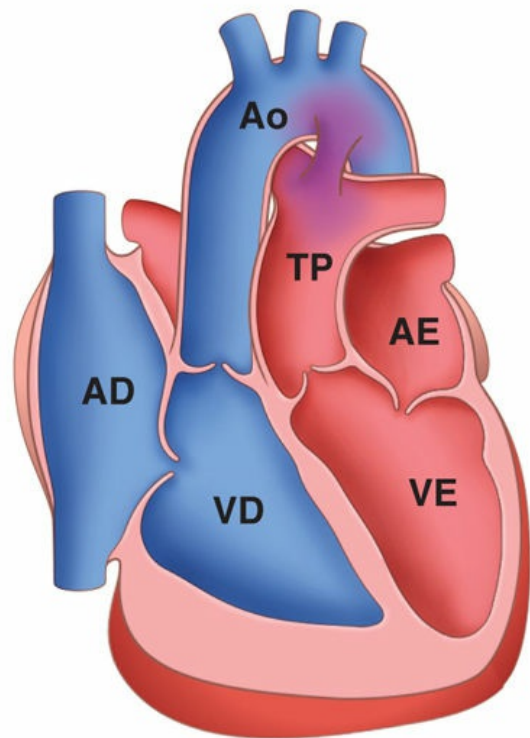
Os DAPs correspondem a *shunts* da esquerda para a direita, de alta

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pressão, que produzem sopros ásperos semelhantes ao "som de uma máquina". Um DAP pequeno geralmente não causa sintomas; já os defeitos maiores com o tempo podem levar à síndrome de Eisenmenger, com cianose e insuficiência cardíaca congestiva. O *shunt* de alta pressão também predispõe os pacientes afetados à endocardite infecciosa. Apesar de haver consenso sobre o fechamento dos DAPs isolados o mais cedo possível, a preservação da patência do ducto (pela administração de prostaglandina E) pode salvar vidas quando o DAP é o único meio para manter o fluxo sanguíneo pulmonar ou sistêmico (p. ex., nos bebês com atresia da aorta ou do tronco pulmonar).

Malformações Associadas aos *Shunts* da Direita para a Esquerda

As malformações cardíacas associadas a *shunts* da direita para a esquerda distinguem-se pela cianose precoce. A cianose ocorre porque o sangue pouco oxigenado proveniente do lado direito do coração entra diretamente na circulação arterial. Duas das condições mais importantes associadas à cardiopatia congênita cianótica são a tetralogia de Fallot e a transposição dos grandes vasos (Fig. 11.4). As consequências clínicas da cianose sistêmica grave são o baqueteamento da ponta dos dedos das mãos e dos pés (osteoartropatia hipertrófica), a policitemia e a embolia paradoxal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A Tetralogia de Fallot clássica

B Transposição completa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 11.4 *Shunts* de direita para esquerda congênitos comuns (doença cardíaca congênita cianótica). (A) Tetralogia de Fallot (a *seta* indica direção do fluxo sanguíneo). (B) Transposição dos grandes vasos com e sem DSV. *Ao*, aorta; *AE*, átrio esquerdo; *VE*, ventrículo esquerdo; *TP*, tronco pulmonar; *AD*, átrio direito; *VD*, ventrículo direito.

Tetralogia de Fallot

A tetralogia de Fallot é a causa mais comum de doença cardíaca congênita cianótica. É responsável por cerca de 5% de todas as malformações cardíacas congênitas (Tabela 11.1). As quatro características cardinais são (Fig. 11.4A):

- DSV
- Obstrução da via de saída do ventrículo direito (estenose subpulmonar)
- Sobreposição do DSV pela aorta
- Hipertrofia do ventrículo direito

Todas as características da tetralogia de Fallot ocorrem devido ao deslocamento anterossuperior do septo infundibular que produz septação anormal entre o tronco pulmonar e a raiz da aorta.

Morfologia

Por causa da **hipertrofia do ventrículo direito**, o coração está aumentado e apresenta uma "forma de bota"; a aorta proximal está dilatada, enquanto o tronco pulmonar está hipoplásico. As câmaras cardíacas esquerdas exibem um tamanho normal, ao passo que a parede do ventrículo direito está muito hipertrofiada e, às vezes, excede a espessura do ventrículo esquerdo. O **DSV** geralmente é grande e está próximo da porção membranosa do septo interventricular; a valva da aorta está logo acima do DSV (**aorta sobreposta**) e é a principal saída do fluxo sanguíneo proveniente dos dois ventrículos. A obstrução do fluxo de saída do ventrículo direito quase sempre resulta do estreitamento do infundíbulo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(**estenose subpulmonar**), mas também pode ser causada pela estenose da valva do tronco pulmonar ou pela atresia completa da valva e das artérias pulmonares proximais. Em tais casos, o DAP persistente ou as artérias brônquicas dilatadas podem ser o único caminho para o sangue chegar aos pulmões.

Características Clínicas

As consequências hemodinâmicas da tetralogia de Fallot são *shunt* da direita para esquerda, diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar e aumento do volume aórtico. A gravidade clínica depende em grande parte do grau da obstrução do fluxo de saída pulmonar; mesmo sem tratamento, alguns pacientes conseguem sobreviver até a vida adulta. Portanto, se a obstrução pulmonar for leve, a condição se assemelhará a um DSV isolado porque as pressões elevadas do lado esquerdo causam apenas um *shunt* da esquerda para a direita sem cianose. Em geral, graus maiores de estenose pulmonar causam cianose precoce. Além disso, à medida que a criança cresce e seu coração aumenta de tamanho, o orifício pulmonar não se amplia de modo proporcional, o que leva a uma piora progressiva da estenose funcional. Por sorte, a estenose da via de saída pulmonar protege os vasos pulmonares das sobrecargas de pressão e volume, de modo que não ocorre hipertensão pulmonar, e a insuficiência do ventrículo direito é rara. Contudo, os pacientes desenvolvem as sequelas típicas da cardiopatia cianótica, tais como a osteoartropatia hipertrófica e a policitemia (por causa da hipóxia) acompanhada de hiperviscosidade; o *shunt* da direita para esquerda também aumenta o risco de endocardite infecciosa e de embolia sistêmica. A correção cirúrgica completa é possível na tetralogia de Fallot clássica, mas é mais complicada nos casos em que há atresia pulmonar.

Transposição das Grandes Artérias

A transposição das grandes artérias é a comunicação anormal dos ventrículos com suas vias de saída vasculares. O defeito embriológico consiste na formação anormal dos septos troncal e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aortopulmonar, de modo que a aorta se origina do ventrículo direito e a artéria pulmonar deriva do ventrículo esquerdo (Fig. 11.4B). No entanto, as comunicações dos átrios com os ventrículos são normais (concordantes), ou seja, o átrio direito se une ao ventrículo direito, e o átrio esquerdo se esvazia no ventrículo esquerdo.

O resultado funcional é a separação das circulações sistêmica e pulmonar, uma condição incompatível com a vida pós-natal, a menos que haja um *shunt* (como um DSV) que permita o envio de sangue oxigenado para a aorta. De fato, os DSVs ocorrem em um terço dos casos (Fig. 11.4B). O ventrículo direito exibe hipertrofia acentuada, já que essa câmara atua como ventrículo sistêmico; o ventrículo esquerdo é hipoplásico, uma vez que bombeia apenas para a circulação pulmonar, de baixa resistência. Alguns recém-nascidos com transposição das grandes artérias têm forame oval patente ou DAP que permite que sangue oxigenado chegue à aorta, mas esses orifícios tendem a se fechar; como resultado, esses bebês normalmente necessitam de intervenção cirúrgica urgente nos primeiros dias de vida.

Características Clínicas

A principal manifestação é a cianose, e o prognóstico depende da magnitude do *shunt*, do grau de hipóxia tecidual e da capacidade do ventrículo direito de manter as pressões sistêmicas. Sem cirurgia (mesmo com *shunt* estável), a maioria dos pacientes com transposição das grandes artérias não corrigida morre nos primeiros meses de vida. Contudo, agora técnicas cirúrgicas aprimoradas possibilitam uma correção definitiva, e esses pacientes sobrevivem com frequência até a vida adulta.

Malformações Associadas a Lesões Obstrutivas

A obstrução congênita do fluxo sanguíneo pode ocorrer ao nível das valvas cardíacas ou mais distalmente dentro de um grande vaso. A obstrução também pode ocorrer próximo de uma valva, como a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estenose subpulmonar da tetralogia de Fallot. Exemplos relativamente comuns de obstrução congênita incluem a estenose da valva do tronco pulmonar, a estenose ou atresia da valva da aorta e a coarctação da aorta.

Coarctação da Aorta

A coarctação (estreitamento ou constrição) da aorta é uma forma comum de cardiopatia congênita obstrutiva (Tabela 11.1). A anomalia é duas vezes mais comum entre os indivíduos do sexo masculino, porém as mulheres com síndrome de Turner apresentam com frequência coarctação. Há duas formas clássicas (Fig. 11.5):

- Uma forma "infantil" que se caracteriza por hipoplasia do arco da aorta próximo a um DAP;
- Uma forma "adulta" que consiste em uma pequena prega da aorta, em posição adjacente ao ligamento arterioso.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

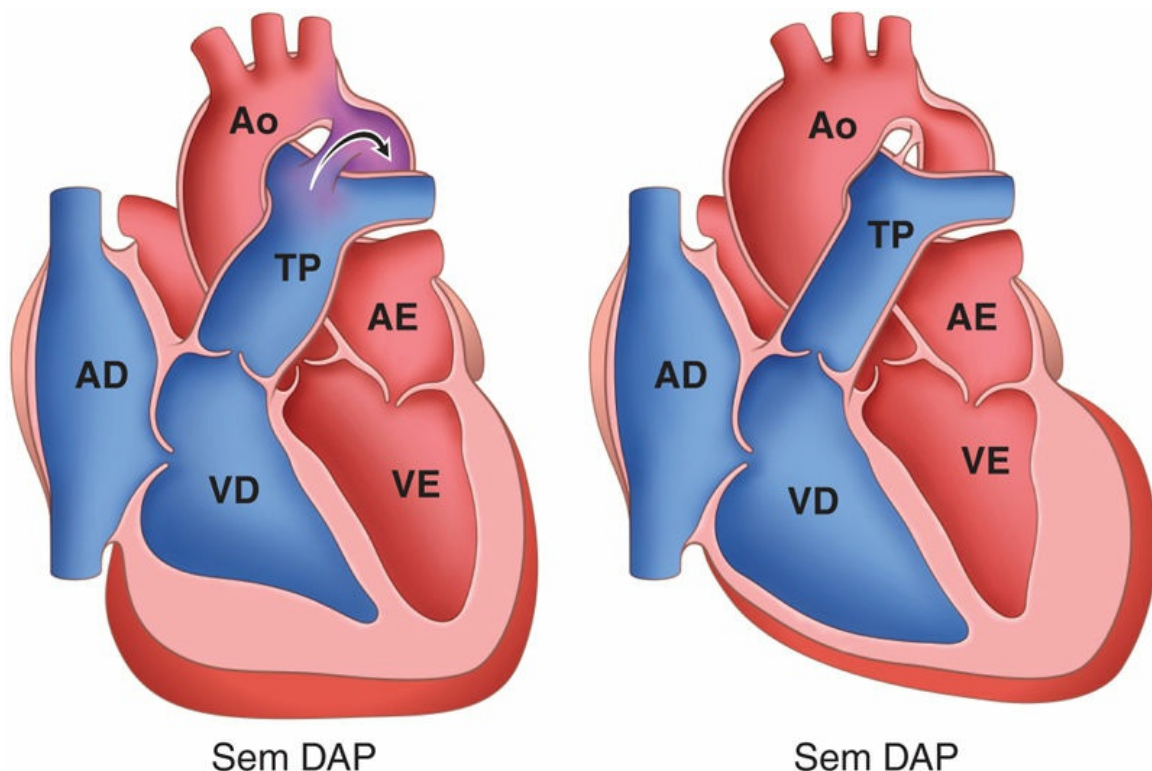



FIGURA 11.5 Coarctação da aorta com (forma "infantil" ou pré-ductal) e sem ("adulto" ou forma pós-ductal) um ducto arterioso patente (DAP); a *seta* indica a direção do fluxo sanguíneo. *Ao*, aorta; *AE*, átrio esquerdo; *VE*, ventrículo esquerdo; *TP*, tronco pulmonar; *AD*, átrio direito; *VD*, ventrículo direito.

A coarctação pode ocorrer como defeito isolado, mas em mais da metade dos casos, a anomalia é acompanhada de valva da aorta bicúspide. Pode haver também estenose da valva da aorta, DSA, DSV ou regurgitação mitral.

Morfologia

A **coarctação pré-ductal** é caracterizada pelo estreitamento de toda a circunferência de um segmento da aorta situado entre a artéria subclávia esquerda e o ducto arterioso; o ducto normalmente está patente e é a principal fonte do sangue (não oxigenado) que segue para a aorta distal. O tronco pulmonar está dilatado para acomodar o fluxo sanguíneo aumentado; como o lado direito do coração agora

******ebook converter DEMO Watermarks*******

irriga o corpo em posição distal ao segmento estreitado (“coarcto”), o ventrículo direito geralmente está hipertrofiado.

Na **coarctação “adulta” pós-ductal**, que é mais comum, a aorta está muito estreitada por uma crista de tecido localizada ao lado do ligamento arterioso não patente (Fig. 11.6). O segmento estreitado é constituído de músculo liso e fibras elásticas derivados da camada média da aorta. Proximal à coarctação, o arco da aorta e seus ramos vasculares estão dilatados e o ventrículo esquerdo está hipertrofiado.

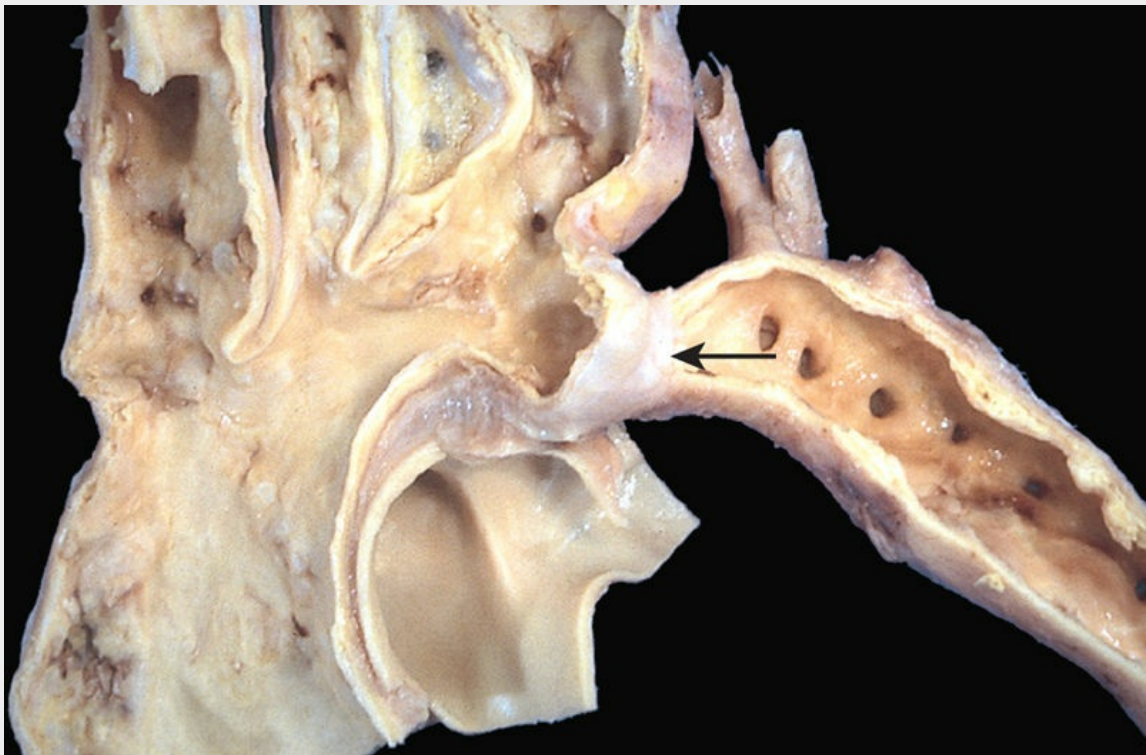



FIGURA 11.6 Coarctação da aorta, tipo pós-ductal. A coarctação é um estreitamento segmentar da aorta (*seta*). Essas lesões geralmente se manifestam mais tardiamente na vida do que as coarctações pré-ductais. A aorta ascendente dilatada e os principais ramos vasculares estão à esquerda da coarctação. As extremidades inferiores são irrigadas predominantemente por meio de canais colaterais dilatados e tortuosos. (Cortesia de Sid Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

As manifestações clínicas dependem quase inteiramente da gravidade do estreitamento e da patência do ducto arterioso.

- A *coarctação pré-ductal com DAP* geralmente se manifesta cedo na vida, e os casos clássicos exibem cianose na metade inferior do corpo; sem intervenção, a maioria dos bebês afetados não sobrevive ao período neonatal.
- A *coarctação pós-ductal sem DAP* geralmente é assintomática, e a doença pode permanecer oculta até a vida adulta. Classicamente, há hipertensão nas extremidades superiores, e os membros inferiores exibem pulso fraco e hipotensão relativa, associada a sintomas de claudicação e hipotermia. Com frequência, surge "ao redor" da coarctação uma circulação colateral exuberante formada pelas artérias intercostais e torácica interna (artéria mamária interna), que estão muito aumentadas; a expansão do fluxo através desses vasos pode causar a "erosão" das costelas, um sinal visível nas radiografias.

Na maioria dos casos, as coarctações importantes estão associadas a sopros sistólicos e, às vezes, a frêmitos palpáveis. A dilatação por balão ou a ressecção cirúrgica com anastomose término-terminal (ou a substituição do segmento aórtico afetado por enxerto protético) produzem excelentes resultados.

Resumo

Doença cardíaca congênita

- Doença cardíaca congênita representa os defeitos nas câmaras cardíacas ou nos grandes vasos; essas anomalias provocam um desvio (*shunt*) de sangue entre as circulações direita e esquerda

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ou causam obstruções aos fluxos de saída. As lesões variam, podendo ser relativamente assintomáticas a rapidamente fatais. Causas ambientais (tóxicas ou infecciosas) e genéticas contribuem para o surgimento dessas anomalias.

- As malformações associadas a *shunts* da esquerda para a direita são os mais comuns e incluem DSAs, DSVs ou DAP. Essas lesões provocam sobrecargas de volume do lado direito que, com o tempo, causam hipertensão pulmonar e, com a inversão do fluxo sanguíneo e o *shunt* da direita para a esquerda, cianose (*síndrome de Eisenmenger*).
- As malformações associadas a *shunts* da direita para a esquerda incluem a tetralogia de Fallot ou a transposição das grandes artérias. Essas lesões causam cianose de início precoce e estão associadas a policitemia, osteoartropatia hipertrófica e embolia paradoxal.
- As lesões obstrutivas englobam tipos diferentes de coarctação da aorta; a gravidade clínica dessas lesões depende do grau da estenose e da patência do ducto arterioso.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença isquêmica do coração

Doença isquêmica do coração (DIC) é um nome amplo que engloba várias síndromes intimamente relacionadas, causadas pela isquemia **do miocárdio — um desequilíbrio entre o suprimento sanguíneo cardíaco (perfusão) e as necessidades de oxigênio e nutrientes do miocárdio**. Dado que os cardiomiócitos produzem energia quase exclusivamente por meio da fosforilação oxidativa mitocondrial, o funcionamento do coração depende estritamente do fluxo contínuo de sangue oxigenado através das artérias coronárias. Apesar das melhorias expressivas que ocorreram no tratamento dessa condição no último quarto de século, a DIC em suas diversas formas continua a ser a principal causa de morte nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, sendo responsável por 7,5 milhões de mortes por ano em todo o mundo.

Em mais de 90% dos casos, a DIC é uma consequência da redução do fluxo sanguíneo coronariano resultante de doença vascular aterosclerótica obstrutiva (Cap. 10). Assim, salvo indicação contrária, a DIC geralmente é sinônimo de doença arterial coronariana (DAC). Na maioria dos casos, as várias síndromes da DIC são consequências de uma aterosclerose coronariana que se desenvolveu gradualmente durante décadas (começando ainda na infância ou na adolescência). Nos demais casos, a DIC pode resultar do *aumento da demanda* (p. ex., aumento da frequência cardíaca ou hipertensão); da *diminuição do volume sanguíneo* (p. ex., hipotensão ou choque); da *diminuição da oxigenação* (p. ex., resultante de pneumonia ou ICC); ou da *redução da capacidade de transportar oxigênio* (p. ex., causada por anemia ou intoxicação por monóxido de carbono).

As manifestações da DIC são consequência direta do suprimento sanguíneo insuficiente para o coração. A apresentação clínica pode incluir uma ou mais das seguintes *síndromes cardíacas*:

- *Angina pectoris* (literalmente, "dor no peito"). A isquemia provoca dor, mas não é suficiente para causar a morte dos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

miócitos. A angina pode ser *estável* (quando ocorre de modo previsível durante certo grau de esforço físico), causada por espasmo vascular (*angina de Prinzmetal*) ou *instável* (quando ocorre durante esforços físicos progressivamente menores ou mesmo no repouso).

- *Infarto do miocárdio* (*IM*). Ocorre quando a gravidade ou a duração da isquemia é suficiente para causar a morte de cardiomiócitos.
- *Doença isquêmica crônica do coração com ICC*. Esta descompensação progressiva do coração após IM ou como resultado de lesões isquêmicas pequenas que, com o passar do tempo, acumulam-se e levam à falência mecânica da bomba.
- *Morte súbita cardíaca* (*MSC*). Pode ocorrer como consequência da lesão tecidual promovida por um IM, mas geralmente resulta de *arritmia* fatal, sem necrose de miócitos (ver adiante em "Arritmias" neste capítulo).

A expressão *síndrome coronariana aguda* é aplicada a qualquer uma das três manifestações terríveis da DIC — angina instável, IM e MSC.

Epidemiologia

Mais de 700 mil pessoas nos Estados Unidos sofrem IM a cada ano, e por volta da metade dos afetados morre. Por mais alarmante que este dado seja, esse número representa um avanço espetacular; desde o pico ocorrido em 1963, a mortalidade associada à DIC nos Estados Unidos declinou 50%. A melhoria é em grande parte atribuída a intervenções que diminuíram os *fatores de risco cardíaco* (comportamentos ou condições que promovem a aterosclerose; Cap. 10), em particular os programas para interromper o tabagismo, o tratamento da hipertensão e do diabetes, e o uso de agentes que reduzem o colesterol. Em menor grau, os avanços diagnósticos e terapêuticos também contribuíram; eles incluem a profilaxia com aspirina, o melhor controle da arritmia, a implantação das unidades de cuidados coronarianos, a trombólise no tratamento do IM, a angioplastia e os *stents* intravasculares, e a cirurgia de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

revascularização do miocárdio. Manter a taxa de mortalidade em níveis decrescentes será uma tarefa desafiadora, dada a longevidade prevista para os *baby boomers*, assim como a epidemia de obesidade que está varrendo os Estados Unidos e outras partes do mundo.

Patogenia

A DIC é uma consequência da perfusão coronariana inadequada em relação às demandas do miocárdio, em geral como resultado da combinação de oclusão aterosclerótica preexistente ("fixa") das artérias coronárias com trombose sobreposta e/ou vasoespasmo. O estreitamento aterosclerótico pode afetar qualquer uma das artérias coronárias — a artéria descendente anterior esquerda (DAE), a artéria circunflexa esquerda (ACE) e a artéria coronária direita (ACD) — isoladamente ou em conjunto. Placas clinicamente significativas tendem a ocorrer nos primeiros centímetros da DAE e da ACE saindo da aorta e ao longo de toda a ACD. Às vezes, os ramos secundários também estão afetados (isto é, os ramos diagonais da DAE, os ramos marginais obtusos da ACE ou o ramo descendente posterior da ACD).

As obstruções fixas que ocluem menos de 70% do lúmen de um vaso coronariano normalmente são assintomáticas, mesmo com o esforço físico. Em comparação, as lesões que ocluem mais de 70% do lúmen de um vaso — a chamada "estenose crítica" — geralmente causam sintomas quando há aumento da demanda; na estenose crítica, o paciente previsivelmente tem dor torácica quando realiza esforços físicos de determinadas intensidades e, por isso, diz-se que sofre de *angina estável*. A estenose fixa que obstrui 90% ou mais do lúmen de um vaso pode produzir fluxo sanguíneo coronariano inadequado com sintomas mesmo no repouso — uma das formas da *angina instável* (ver "Angina Pectoris" mais adiante neste capítulo).

Vale destacar que, se uma lesão aterosclerótica obstruir progressivamente uma artéria coronária em velocidade suficientemente lenta durante anos, a remodelagem de outros vasos coronarianos poderá fornecer fluxo sanguíneo compensatório para a área em risco; essa *perfusão colateral* pode subsequentemente proteger contra o IM, mesmo que com o tempo o vaso acabe totalmente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

obstruído. Infelizmente, quando ocorre uma obstrução coronariana aguda, não há tempo suficiente para que o fluxo colateral se desenvolva e sobrevém, então, o infarto.

Os seguintes elementos contribuem para o desenvolvimento e as consequências da aterosclerose coronariana:

- A *inflamação desempenha um papel essencial em todos os estágios da aterosclerose*, desde o início até a ruptura da placa (Cap. 10). A aterosclerose começa com uma interação entre células endoteliais e leucócitos circulantes, a qual resulta no recrutamento e na ativação de células T e macrófagos. Essas células promovem o acúmulo e a proliferação subsequentes de células musculares lisas, com produção de quantidades variáveis de matriz, que recobrem um núcleo ateromatoso de lipídeos, colesterol, calcificação e fragmentos necróticos. Nos estágios avançados, ocorre desestabilização da placa aterosclerótica por meio da secreção de metaloproteinases pelos macrófagos.
- *A trombose associada a uma placa erodida ou rompida desencadeia as síndromes coronarianas agudas*. A oclusão parcial de um vaso por um trombo recém-formado sobre uma placa aterosclerótica rompida pode aumentar e diminuir com o tempo e provocar angina instável ou morte súbita; por outro lado, mesmo a oclusão parcial do lúmen por um trombo pode comprometer o fluxo sanguíneo o suficiente para causar um pequeno infarto na zona mais interna do miocárdio (*infarto subendocárdico*). Os trombos que estão se organizando produzem potentes ativadores da proliferação do músculo liso, fato que pode contribuir para o crescimento das lesões ateroscleróticas. Um trombo mural localizado em uma artéria coronária também pode se transformar em êmbolo; de fato, êmbolos pequenos podem ser encontrados na circulação intramiocárdica distal (junto com microinfartos) na necrópsia de pacientes que sofriam de angina instável. Nos casos mais graves, um trombo que obstrui totalmente um vaso alojado

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sobre uma placa rompida pode causar IM maciço.

- A *vasoconstrição* compromete diretamente o diâmetro do lúmen; além disso, ao aumentar as forças de cisalhamento mecânicas locais, o espasmo vascular pode potencializar a ruptura de uma placa. A vasoconstrição na área onde há placas ateroscleróticas pode ser estimulada por:
    - Agonistas adrenérgicos circulantes.
    - Conteúdo plaquetário liberado localmente.
    - Desequilíbrio entre os fatores relaxantes das células endoteliais (p. ex., óxido nítrico) e os fatores constritores (p. ex., endotelina) devido à disfunção endotelial.
    - Mediadores liberados pelas células inflamatórias perivasculares.

Alteração Aguda na Placa

O início da isquemia miocárdica depende não apenas da extensão e da gravidade da doença aterosclerótica fixa, mas também de alterações dinâmicas na morfologia da placa coronariana. **Na maioria dos pacientes, a angina instável, o infarto e a morte súbita cardíaca são precipitados por uma alteração abrupta na placa seguida de trombose — daí a expressão *síndrome coronariana aguda*** (Fig. 11.7).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

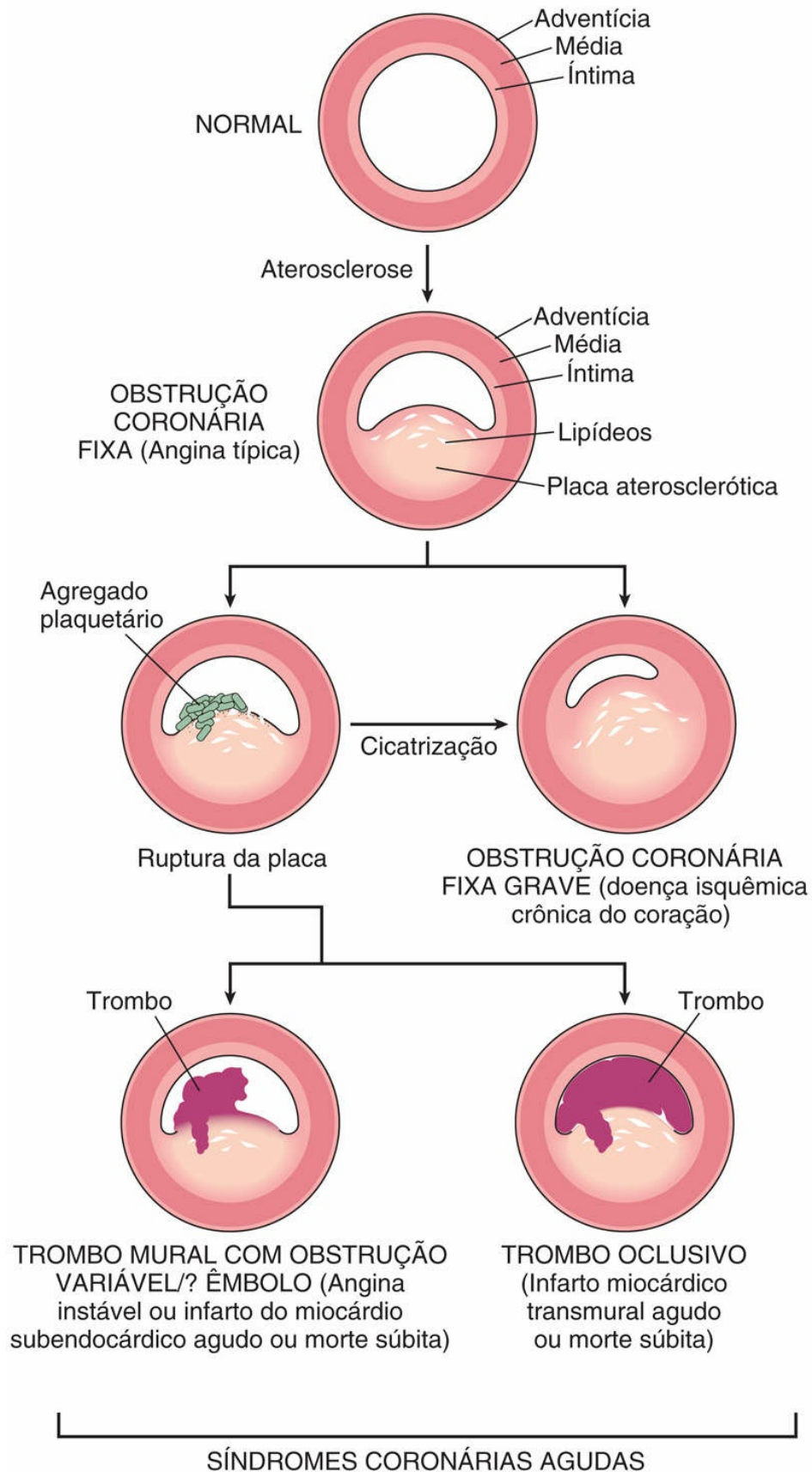



FIGURA 11.7 Diagrama da progressão sequencial das lesões de artérias coronarianas que desencadeiam várias síndromes coronárias agudas. (Revisado e modificado de Schoen FJ: Interventional and surgical cardiovascular pathology: clinical correlations and basic principles, Filadélfia, 1989, Saunders, p 63.)

O evento desencadeador normalmente é a ruptura súbita (que pode ser de uma erosão a uma ruptura) de uma placa parcialmente oclusiva. Pode haver, contudo, mais de um mecanismo envolvido: a *ruptura*, a *formação de fissuras* ou a *ulceração* das placas expõem os constituintes trombogênicos ou a membrana basal subendotelial subjacente, o que leva rapidamente à trombose. Além disso, a hemorragia no núcleo das placas pode expandir o volume das placas e, dessa forma, exacerbar subitamente o grau da oclusão nominal.

Os fatores que desencadeiam a erosão da placa incluem a lesão endotelial e a apoptose, provavelmente atribuíveis a alguma combinação de exposições inflamatórias e tóxicas. Por outro lado, a alteração aguda na placa envolve fatores que aumentam a suscetibilidade da placa à ruptura por estresse mecânico. Fatores intrínsecos, relativos à composição e à estrutura da placa (Cap. 10), e fatores extrínsecos, como a pressão arterial e a reatividade das plaquetas, podem contribuir da seguinte forma:

- *As placas que contêm núcleos ateromatosos grandes ou são cobertas por cápsulas fibrosas finas têm maior propensão à ruptura e são, por essa razão, denominadas vulneráveis*. As fissuras frequentemente ocorrem na junção da cápsula fibrosa com o segmento arterial adjacente normal e livre de placas, onde os estresses mecânicos são maiores e a cápsula fibrosa é mais fina. As cápsulas fibrosas também estão em constante remodelamento; o equilíbrio total entre a síntese e a degradação de colágeno determina a resistência mecânica e a estabilidade da placa. O colágeno é produzido pelas células musculares lisas e degradado pela ação de metaloproteases sintetizadas por macrófagos. Como consequência, as lesões ateroscleróticas com escassez de células musculares lisas ou com grande número de células inflamatórias são mais suscetíveis à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ruptura. Vale ressaltar que as estatinas (inibidores da hidroximetilglutaril CoA redutase, uma enzima-chave da síntese do colesterol) podem trazer benefício adicional para os pacientes com DAC e DIC ao diminuir a inflamação nas placas e aumentar sua estabilidade, além de sua atividade primária de redução dos níveis de colesterol.

- *As influências extrínsecas à placa também são importantes*. A estimulação adrenérgica pode aumentar o estresse físico aplicado sobre a placa ao causar hipertensão ou vasoespasmo local. De fato, o aumento da estimulação adrenérgica associada ao despertar e ao levantar pode ser o fundamento da maior incidência de IM agudo entre as seis horas da manhã e o meio-dia. O estresse emocional intenso também provoca estimulação adrenérgica e explica a associação entre catástrofes naturais, como terremotos e inundações, e ondas subsequentes de IM em indivíduos suscetíveis.

Na maioria dos casos, a "lesão culpada" nos pacientes que sofrem um IM não estava criticamente estenosada nem sintomática antes de sua ruptura. Conforme já foi dito, os sintomas da angina normalmente ocorrem quando as lesões são fixas e obstruem mais de 70% do lúmen de um vaso. Estudos clínicos e patológicos mostraram que dois terços das placas rompidas tinham uma obstrução de 50% ou menos antes da ruptura, e que 85% tinham obstrução estenótica inicial de 70% ou menos. Assim, a conclusão inquietante é que um número elevado de adultos assintomáticos corre risco significativo de sofrer um evento coronariano catastrófico. No momento, é impossível prever a ruptura de uma placa em determinado paciente.

A ruptura de uma placa e a trombose não oclusiva resultante também são complicações comuns, repetitivas e muitas vezes clinicamente silenciosas dos ateromas. A cicatrização de tal ruptura subclínica da placa e a trombose sobrejacente é um mecanismo importante por meio do qual as lesões ateroscleróticas crescem progressivamente (Fig. 11.7).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Angina Pectoris

A angina pectoris é uma dor torácica intermitente causada por isquemia miocárdica transitória e reversível. A dor provavelmente é consequência da liberação, induzida pela isquemia, de adenosina, bradicinina e outras moléculas que estimulam as vias aferentes autônomas. Foram identificadas três variantes:

- A *angina típica* ou *estável* consiste em dor torácica episódica e previsível associada a certos graus de esforço físico ou a alguma outra demanda aumentada (p. ex., taquicardia). A dor é descrita como sensação subesternal constritiva ou em aperto, que pode irradiar pelo braço esquerdo ou pela mandíbula esquerda (dor referida). A dor geralmente é aliviada pelo repouso (que reduz a demanda) ou por fármacos como a nitroglicerina, um vasodilatador que aumenta a perfusão coronariana.
- A *angina de Prinzmetal* ou *angina variante* ocorre durante o repouso e é causada pelo espasmo de uma artéria coronária. Embora esses espasmos normalmente ocorram nas placas ateroscleróticas preexistentes ou perto delas, vasos completamente normais também podem ser afetados. A angina de Prinzmetal normalmente responde imediatamente a vasodilatadores, como a nitroglicerina e os bloqueadores dos canais de cálcio.
- A *angina instável* (também chamada *angina em crescendo*) é caracterizada por uma dor cada vez mais frequente que é precipitada por esforço físico progressivamente menor ou que ocorre até mesmo durante o repouso. A angina instável está associada à ruptura de uma placa aterosclerótica acompanhada de trombose superposta, à formação de êmbolos em posição distal ao trombo e/ou a vasoespasmo; essa forma de angina é muitas vezes precursora do IM, precedendo uma obstrução vascular total.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Infarto do Miocárdio

O infarto do miocárdio (IM), também conhecido como "ataque cardíaco", consiste na necrose do músculo cardíaco em consequência à isquemia. A principal causa subjacente da DIC é a aterosclerose; apesar de poder ocorrer em praticamente qualquer idade, a frequência dos IMs sobe progressivamente com o aumento da idade e dos fatores de risco ateroscleróticos (Cap. 10). No entanto, aproximadamente 10% dos IMs ocorrem antes dos 40 anos, e 45% ocorrem antes dos 65 anos. Os IMs afetam igualmente brancos e negros. Os homens correm risco significativamente maior que as mulheres, embora a diferença entre os sexos diminua progressivamente com o aumento da idade. Em geral, as mulheres estão protegidas contra o IM durante a vida reprodutiva. Contudo, a menopausa — com o declínio da produção de estrógeno — está associada à exacerbação da doença arterial coronariana, e a DIC é a causa mais comum de morte entre as mulheres idosas.

Patogenia

A maior parte dos IMs é causada pela trombose aguda de uma artéria coronária (Fig. 11.7). Na maioria dos casos, a ruptura ou erosão de uma placa aterosclerótica preexistente atua como um núcleo para a formação de um trombo, seguida da obstrução vascular e do subsequente infarto transmural do miocárdio perfundido. Em 10% dos IMs, contudo, o infarto transmural ocorre na ausência de doença vascular aterosclerótica oclusiva; esses infartos são atribuídos principalmente ao vasoespasmo de uma artéria coronária ou a êmbolos que se desprenderam de trombos murais (p. ex., no caso de fibrilação atrial) ou de vegetações valvares. Às vezes, sobretudo nos infartos limitados ao miocárdio mais interno (subendocárdicos), os trombos ou êmbolos podem estar ausentes. Nesses casos, a aterosclerose coronariana fixa grave resulta na perfusão marginal do coração. Nesse contexto, um período prolongado de demanda aumentada (p. ex., na vigência de taquicardia ou hipertensão) pode levar à necrose isquêmica do endomiocárdio, a parte do coração que é mais distal aos vasos epicárdicos. Por fim, a isquemia sem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aterosclerose ou doença tromboembólica detectáveis pode ser causada por distúrbios que afetam as pequenas arteríolas intramiocárdicas, entre eles a vasculite, a deposição de amiloide ou a estase, como ocorre na doença falciforme.

Oclusão de uma Artéria Coronária

Em um IM típico, ocorre a seguinte sequência de eventos:

- *Uma placa ateromatosa é erodida* ou rompe-se subitamente como resultado de injúria endotelial, hemorragia intraplaca ou de forças mecânicas; em consequência, o colágeno subendotelial e o conteúdo necrosado da placa entram em contato com o sangue.
- *As plaquetas se aderem, agregam e são ativadas*, liberando tromboxano A_2, difosfato de adenosina (ADP) e serotonina — que causam mais agregação plaquetária e também vasoespasmo (Cap. 4).
- A *ativação da coagulação* pela exposição do fator tecidual e por outros mecanismos aumenta o trombo em crescimento.
- Em minutos, o trombo pode evoluir e obstruir totalmente o lúmen de uma artéria coronária.

As evidências que confirmam essa sequência provêm de estudos que analisaram necrópsias de pacientes que morreram de IM agudo, bem como de exames por imagens que mostram alta frequência de obstrução trombótica pouco tempo depois do IM. A angiografia realizada dentro de quatro horas do início do IM mostra trombose coronariana em quase 90% dos casos. Contudo, quando a angiografia é realizada 12-24 horas após o início dos sintomas, as evidências de trombose são vistas em apenas 60% dos pacientes, mesmo quando não há intervenção. Assim, pelo menos algumas oclusões desaparecem espontaneamente por causa da lise do trombo ou do relaxamento do espasmo. Essa sequência de eventos de um IM típico também tem implicações terapêuticas: a trombólise e/ou a angioplastia precoces podem ser muito bem-sucedidas ao limitar a extensão da necrose do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

miocárdio.

Resposta do Miocárdio à Isquemia

A perda do suprimento sanguíneo acarreta consequências bioquímicas, morfológicas e funcionais intensas para o miocárdio. Segundos após a obstrução vascular, a glicólise aeróbica cessa, levando à queda do nível de trifosfato de adenosina (ATP) e ao acúmulo de metabólitos potencialmente nocivos (p. ex., ácido láctico) nos cardiomiócitos. A consequência funcional é a rápida perda da contratilidade, que ocorre em aproximadamente um minuto do início da isquemia. As alterações ultraestruturais (incluindo o relaxamento das miofibrilas, a depleção do glicogênio e a tumefação celular e mitocondrial) também se tornam evidentes. Essas alterações iniciais são potencialmente reversíveis. Somente a isquemia grave, que dura pelo menos 20-40 minutos, causa dano irreversível e necrose por coagulação nos miócitos (Cap. 2). Quando os períodos de isquemia são mais longos, ocorre lesão vascular e, como consequência, trombose na microvasculatura.

Assim, se o fluxo sanguíneo miocárdico for restaurado antes que ocorra uma lesão irreversível, o miocárdio poderá ser preservado; esse fato fornece a justificativa para o diagnóstico precoce do IM e a rápida intervenção por meio da trombólise ou da angioplastia. Contudo, como será discutido mais adiante, a reperfusão também pode ter efeitos nocivos. Mesmo se a reperfusão for realizada a tempo, o miocárdio pós-isquêmico pode ser profundamente disfuncional durante vários dias, em razão das alterações persistentes da bioquímica celular que levam a um estado não contrátil (miocárdio atordoado). Esse atordoamento pode ser grave o bastante para produzir insuficiência cardíaca transitória, porém reversível.

A isquemia do miocárdio também contribui para o aparecimento de arritmias, provavelmente por causar instabilidade elétrica (irritabilidade) nas regiões isquêmicas do coração. Embora a lesão miocárdica maciça possa causar insuficiência mecânica fatal, a morte súbita cardíaca nos casos de isquemia do miocárdio quase sempre (em 80%-90% dos casos) resulta de fibrilação ventricular desencadeada por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

irritabilidade miocárdica.

A lesão irreversível dos miócitos isquêmicos ocorre primeiramente na zona subendocárdica (Fig. 11.8). Como já mencionado, essa região é especialmente suscetível à isquemia porque é a última área a receber o sangue transportado pelos vasos epicárdicos, e também porque está exposta a pressões intramurais relativamente altas, que agem impedindo a chegada do sangue. Quando a isquemia é mais prolongada, a frente de onda da morte celular desloca-se para outras regiões do miocárdio, conduzida por um edema tecidual progressivo e por espécies reativas de oxigênio e mediares da inflamação originados no miocárdio. Um infarto geralmente alcança sua extensão total dentro de 3-6 horas; sem intervenção médica, o infarto pode envolver toda a espessura da parede (infarto transmural). Uma intervenção clínica dentro dessa janela crítica de tempo pode reduzir o tamanho do infarto dentro do “território em risco”.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

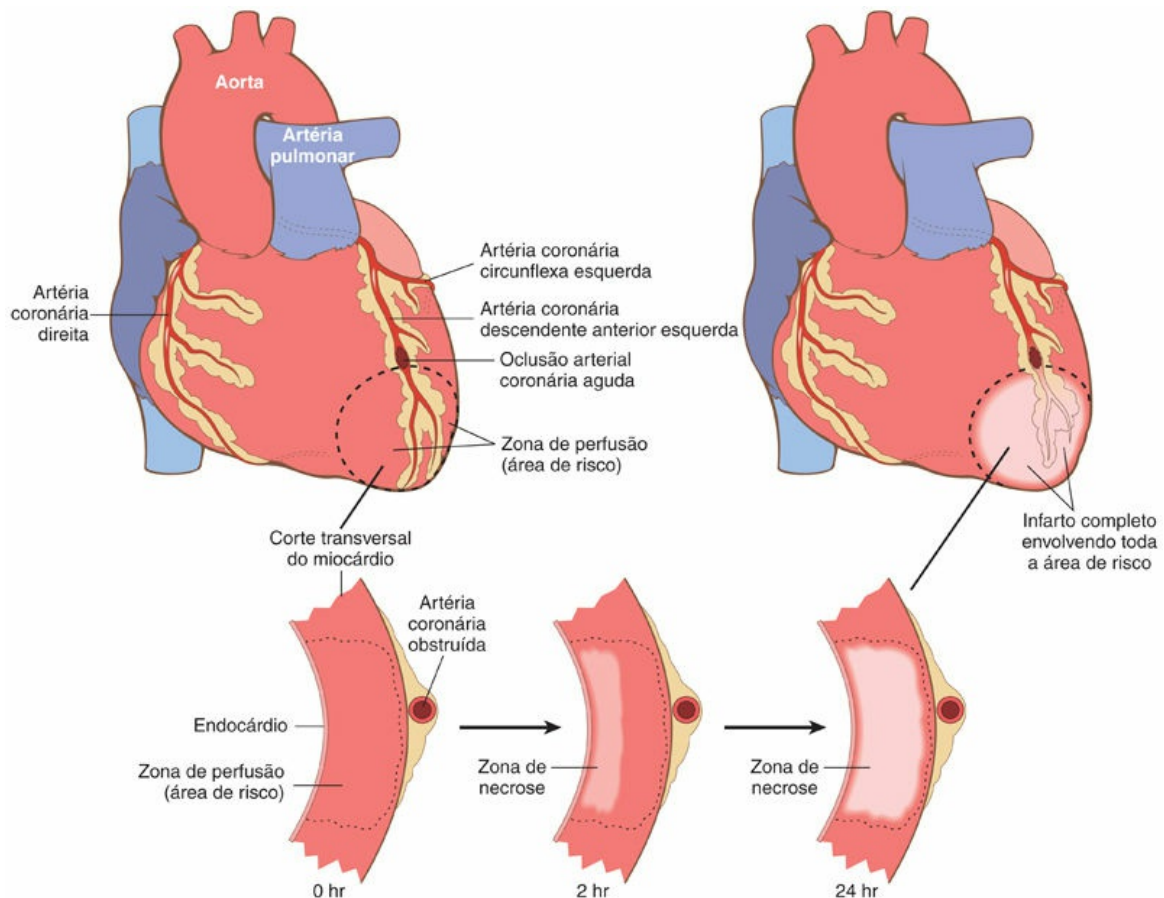



FIGURA 11.8 Progressão da necrose miocárdica após oclusão da artéria coronária. Um segmento transmural do miocárdio que depende do vaso ocluído para perfusão constitui a área em risco (*delineada*). A necrose inicia na região subendocárdica no centro da zona isquêmica e com o tempo se expande envolvendo toda a espessura da parede. Observe que uma zona muito estreita de miocárdio imediatamente abaixo do endocárdio é poupada da necrose porque pode ser oxigenada por difusão a partir do ventrículo.

Padrões do Infarto

A localização, o tamanho e as características morfológicas de um infarto agudo do miocárdio dependem de vários fatores:

- *Tamanho e distribuição* dos vasos envolvidos (Fig. 11.9).
- *Velocidade do desenvolvimento* e duração da oclusão.
- *Demandas metabólicas* do miocárdio (afetado, p. ex., pela pressão arterial e frequência cardíaca).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

• *Extensão da irrigação colateral*.

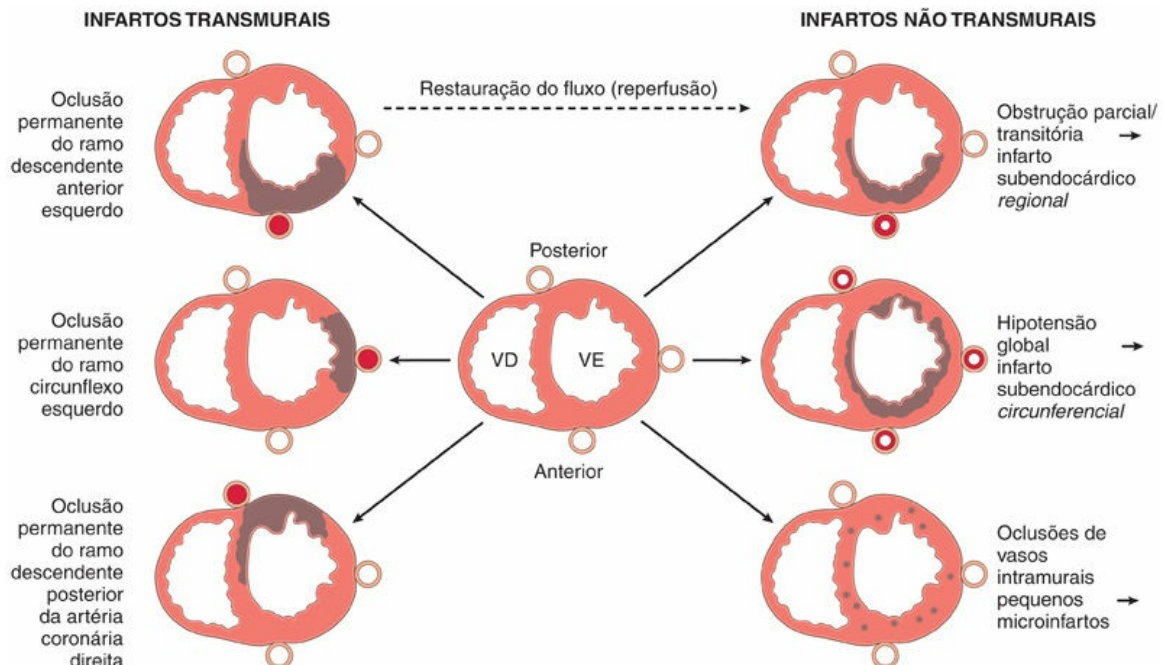



FIGURA 11.9 Dependência do infarto do miocárdio na localização e na natureza da perfusão diminuída. *Esquerda*, Padrões de infarto transmural resultantes da oclusão da artéria coronária principal. O ventrículo direito pode estar envolvido pela oclusão da artéria coronária principal direita (*não representada*). *Direita*, Padrões de infarto resultantes da oclusão parcial ou transitória (*superior*), hipotensão global sobreposta à doença fixa de três vasos (*no meio*) ou oclusão de pequenos vasos intramiocárdicos (*inferior*).

A oclusão aguda da parte proximal da artéria descendente anterior esquerda (DAE) é a causa de 40% a 50% de todos os IMs e normalmente provoca infarto na parede anterior do ventrículo esquerdo, nos dois terços anteriores do septo ventricular e na maior parte do ápice do coração; uma oclusão mais distal do mesmo vaso pode afetar apenas o ápice. De modo similar, a oclusão aguda da parte proximal da artéria circunflexa esquerda (ACE) (vista em 15% a 20% dos IMs) causará necrose da parte lateral do ventrículo esquerdo, e a oclusão da parte proximal da artéria coronária direita (ACD) (30% a 40% dos IMs) afeta grande parte do ventrículo direito. As obstruções coronarianas encontradas na porção proximal da artéria coronária

******ebook converter DEMO Watermarks*******

descendente anterior esquerda são apelidadas de “fazedoras de viúvas” porque uma grande área do miocárdio é irrigada por esse vaso, e sua oclusão normalmente é fatal.

O terço posterior do septo e a parte posterior do ventrículo esquerdo são irrigados pela artéria descendente posterior. Esta artéria pode originar-se da ACD (em 90% das pessoas) ou da ACE. Por convenção, a artéria coronária — a ACD ou a ACE — que dá origem à artéria descendente posterior e, portanto, irriga porções do ventrículo esquerdo inferior/posterior e o terço posterior do septo é considerada o vaso dominante. Assim, em um coração com vaso dominante direito, a oclusão do ACD pode levar à lesão isquêmica das porções posteriores do septo e da parede. Em comparação, em um coração com vaso dominante esquerdo, onde a artéria descendente posterior surge da artéria circunflexa, a oclusão da ACE geralmente afeta a parede lateral esquerda, bem como o terço posterior do septo e a parede inferior e posterior do ventrículo esquerdo.

As oclusões também podem afetar os ramos secundários, como os ramos diagonais da artéria DAE ou ramos marginais da ACE. Curiosamente, a aterosclerose é primariamente uma doença de vasos epicárdicos; a aterosclerose e a trombose significativas de ramos intramiocárdicos penetrantes das artérias coronárias são raras – embora estes possam ser afetados por vasculite ou vasoespasmo e podem ser ocluídos por embolismo.

Embora as três principais artérias coronárias sejam artérias terminais, esses vasos epicárdicos estão interconectados por numerosas anastomoses intercoronarianas (circulação colateral). Apesar de esses canais estarem normalmente fechados, o estreitamento gradual de uma artéria permite que o sangue flua das áreas de alta pressão para as áreas de baixa pressão por meio dos canais colaterais. Assim, a dilatação progressiva dos vasos colaterais pode fornecer a irrigação adequada de áreas do miocárdio, mesmo que um vaso epicárdico esteja obstruído. Com base no tamanho do vaso envolvido e no grau da circulação colateral, os infartos do miocárdio podem apresentar um dos seguintes padrões:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Os *infartos transmurais* envolvem toda a espessura do ventrículo e são causados pela oclusão de vasos epicárdicos, a qual resulta da combinação de aterosclerose crônica com trombose aguda; os IMs transmurais normalmente produzem elevações do segmento ST do eletrocardiograma (ECG), e pode haver ondas Q negativas, com perda de amplitude da onda R. Esses infartos também são chamados *IMs com ST elevado* (IMESTs).
- Os *infartos subendocárdicos* são IMs limitados ao terço interno do miocárdio; esses infartos normalmente não exibem elevações do segmento ST ou ondas Q no traçado do ECG (os chamados "IMs com elevação de segmento não ST" ou "IMENSTs"), embora possa haver depressões do segmento ST ou anormalidades da onda T. Como já foi mencionado, a região subendocárdica é mais vulnerável à hipoperfusão e à hipóxia. Assim, na presença de doença arterial coronariana grave, diminuições transitórias do fornecimento de oxigênio (como resultado de hipotensão, anemia ou pneumonia) ou aumentos da demanda de oxigênio (como ocorre na taquicardia e na hipertensão) podem provocar lesão isquêmica subendocárdica. Esse padrão também pode ocorrer quando um trombo oclusivo sofre lise antes que ocorra um infarto de espessura total.
- Os *infartos microscópicos* ocorrem quando há oclusões de pequenos vasos e podem não exibir nenhuma alteração diagnóstica no ECG. Podem ocorrer nos casos de vasculite, formação de êmbolos a partir de vegetações valvares ou trombos murais, ou de espasmo vascular decorrente da elevação de catecolaminas, como pode ocorrer em casos de estresse emocional extremo, com certos tumores (p. ex., feocromocitoma), ou como uma consequência do uso de cocaína.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Quase todos os infartos transmurais (que envolvem 50% ou mais da espessura do ventrículo) afetam pelo menos uma parte do ventrículo esquerdo e/ou do septo interventricular. Aproximadamente 15% a 30% dos IMs que afetam a parede posterior ou a porção posterosseptal também se estendem até o ventrículo direito. Os infartos isolados do ventrículo direito ocorrem em apenas 1% a 3% dos casos. Mesmo nos infartos transmurais, observa-se uma margem estreita (de aproximadamente 0,1 mm) de miocárdio subendocárdico viável que é preservada pela difusão de oxigênio e nutrientes do lúmen ventricular.

Os aspectos macroscópico e microscópico de um IM dependem da idade da lesão. As áreas de lesão passam por uma sequência progressiva e altamente característica nas alterações morfológicas, de necrose por coagulação para inflamação aguda e então crônica e, por fim, para fibrose (Tabela 11.2). A necrose do miocárdio prossegue invariavelmente até a formação de uma cicatriz sem ocorrer qualquer regeneração significativa; existem estudos em andamento que objetivam analisar a possibilidade de se utilizar células-tronco teciduais na regeneração do miocárdio funcional, porém eles ainda não deram frutos.

Tabela 11.2

Evolução das Alterações Morfológicas do Infarto do Miocárdio

Intervalo de Tempo	Características Macroscópicas	Achados à Microscopia Óptica	Achados à Microscopia Eletrônica
Lesão reversível			
0-1/2 hora	Nenhuma	Nenhum	Relaxamento das miofibrilas; perda de glicogênio; tumefação mitocondrial
Lesão Irreversível			
1/2-4 hor	Nenhuma	Geralmente nenhum; ondulação variável das fibras na borda	Ruptura dos sarcolemas;

******ebook converter DEMO Watermarks*******

as			mitocôndrias com densidades amorfas
4-12 horas	Ocasionalmente mosqueamento escuro	Início da necrose por coagulação; edema; hemorragia	
12-24 horas	Mosqueamento escuro	Continuação da necrose por coagulação; picnose dos núcleos; miócitos com hipereosinofilia; necrose marginal com faixas de contração; início do infiltrado neutrofílico	
1-3 dias	Mosqueamento com a área central do infarto de cor amarelo-acastanhada	Necrose por coagulação com perda de núcleos e das estriações; infiltrado intersticial neutrofílico	
3-7 dias	Borda hiperêmica; amolecimento central amarelo-acastanhado	Início da desintegração das miofibras mortas, com morte de neutrófilos; fase inicial da fagocitose das células mortas por macrófagos na borda do infarto	
7-10 horas	Amolecimento e coloração amarelo-acastanhada em grau máximo, com bordas deprimidas vermelho-acastanhadas	Fagocitose bem desenvolvida das células mortas; fase inicial da formação do tecido de granulação fibrovascular nas margens	
10-14 dias	Infarto com bordas deprimidas vermelho-acinzentadas	Tecido de granulação bem organizado com novos vasos sanguíneos e deposição de colágeno	
2-8 semanas	Cicatriz cinza-esbranquiçada, que progride da borda para o centro do infarto	Aumento da deposição de colágeno, com diminuição da celularidade	
>2 meses	Cicatrização completa	Cicatriz colagenosa densa	

A identificação macroscópica e/ou microscópica de infartos do miocárdio muito recentes pode ser uma tarefa desafiadora, principalmente quando a morte ocorre em poucas horas. **Os infartos do miocárdio com menos de 12 horas geralmente não são macroscopicamente visíveis**. Contudo, os infartos com mais de três horas podem ser visualizados quando se tinge o miocárdio com corantes vitais, como o cloreto de trifeniltetrazólio, um substrato para a lactato desidrogenase. Como essa enzima está depletada na área da necrose isquêmica (ela vaza das células lesadas), a área infartada não se cora (área pálida), enquanto as cicatrizes antigas ficam brancas e brilhantes (Fig. 11.10). **Cerca de 12-24 horas após um IM, a área afetada geralmente pode ser identificada macroscopicamente pela coloração vermelho-azulada que resulta de sangue aprisionado, estagnado**. Depois disso, os infartos tornam-se progressivamente mais bem definidos como áreas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

amarelo-acastanhadas e amolecidas; cerca de 10-14 dias depois, os infartos são margeados por tecido de granulação hiperêmico (altamente vascularizado). Durante as semanas seguintes, o tecido infartado desenvolve uma cicatriz de tecido fibroso.

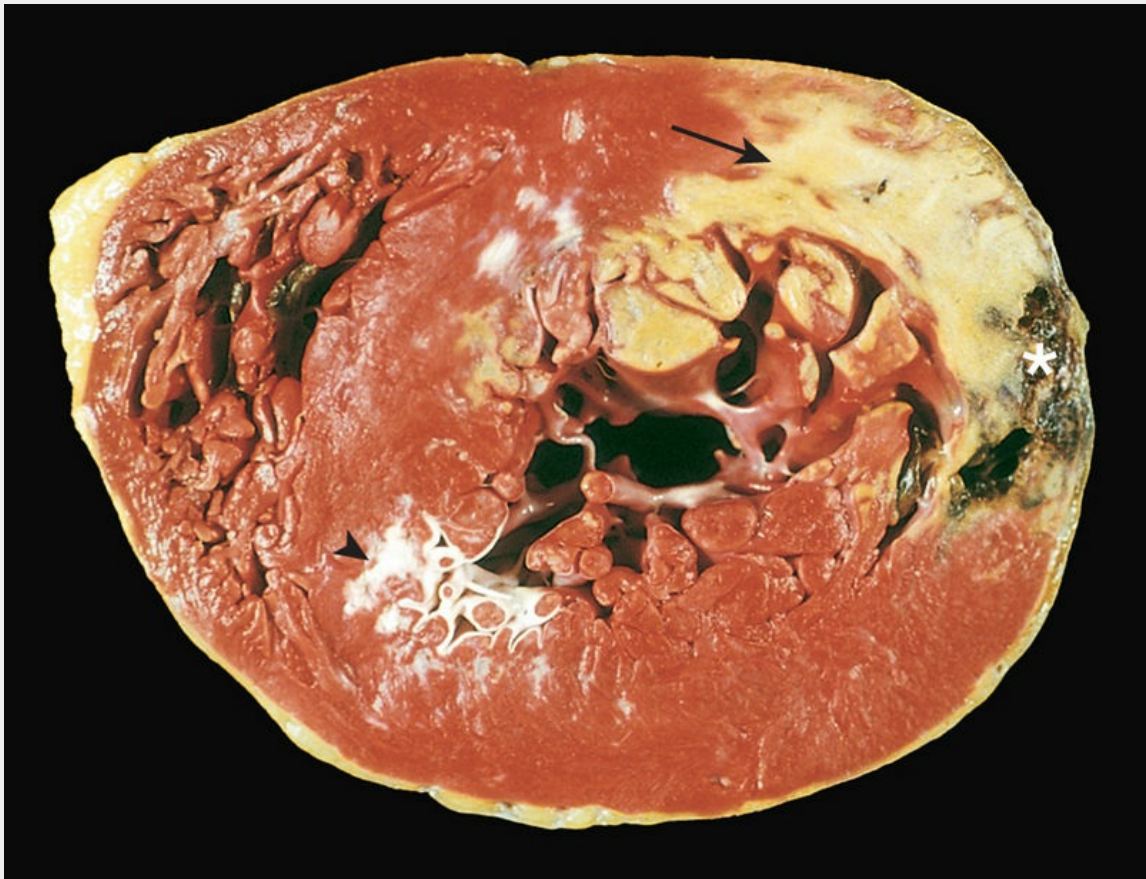



FIGURA 11.10 Infarto agudo do miocárdio na porção posterolateral do ventrículo esquerdo evidenciado pela falta de coloração pelo cloreto de trifeniltetrazólio nas áreas de necrose (*seta*); a ausência de coloração deve-se ao extravasamento das enzimas após a morte celular. Observe a cicatriz anterior (*ponta de seta*), indicativa de infarto anterior. A hemorragia miocárdica na borda direita do infarto (*asterisco*) deve-se à ruptura ventricular e foi a causa aguda de óbito neste paciente (o espécime está orientado com a parede posterior no *topo*).

O aspecto microscópico também passa por uma sequência característica de alterações (Tabela 11.2 e Fig. 11.11). As características típicas da necrose por coagulação (Cap. 2) tornam-se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

detectáveis 4-12 horas após o infarto. "Fibras onduladas" também podem ser encontradas nas bordas do infarto; elas refletem o estiramento e o encurvamento das fibras mortas não contráteis. A isquemia subletal também pode induzir a **vacuolização intracelular dos miócitos**; esses miócitos estão viáveis, mas com frequência são muito pouco contráteis.

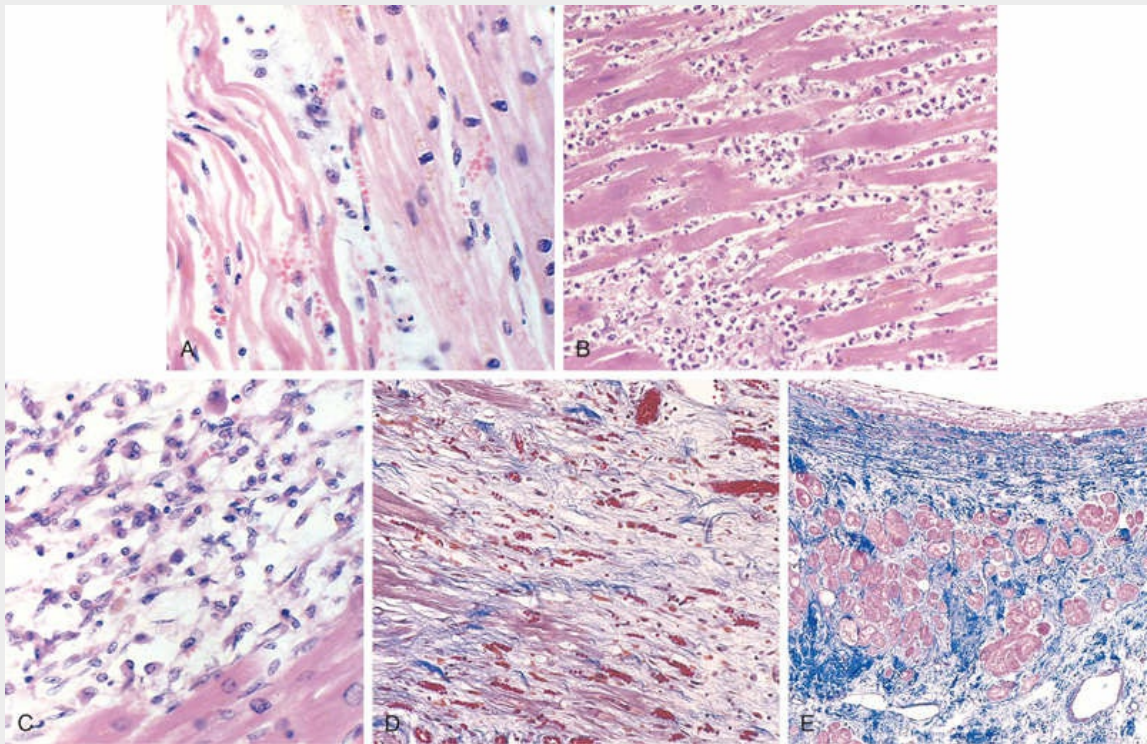



FIGURA 11.11 Características microscópicas do infarto do miocárdio e seu reparo. (A) Infarto após um dia de ocorrência mostrando necrose por coagulação e fibras onduladas, em comparação com as fibras normais adjacentes (*direita*). As células necrosadas estão separadas pelo fluido edematoso. (B) Infiltrado neutrofílico denso na área de um infarto de 2 a 3 dias de ocorrência. (C) Remoção quase completa dos miócitos necrosados por macrófagos fagocitários (7 a 10 dias). (D) Tecido de granulação caracterizado por tecido conjuntivo frouxo e capilares abundantes. (E) Infarto do miocárdio cicatrizado que consiste em uma cicatriz colagenosa densa. Há presença de poucas células musculares cardíacas residuais. (D) e (E) Coloração por tricrômio de Masson, que cora o colágeno de azul.

O miocárdio necrosado provoca inflamação aguda (normalmente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mais intensa 1-3 dias após o infarto), seguida por uma onda de macrófagos que removem os miócitos necrosados e os fragmentos de neutrófilos (mais pronunciada 5-10 dias após o IM). A zona infartada é substituída progressivamente por tecido de granulação (mais evidente 1-2 semanas após o IM), que, por sua vez, forma a base provisória sobre a qual se assenta a cicatriz colagenosa densa. Na maioria dos casos, a cicatrização está bem avançada perto do final da sexta semana, mas a eficiência do reparo depende do tamanho da lesão original e da capacidade de cicatrização dos tecidos hospedeiros. A cicatrização requer a migração de células inflamatórias e o desenvolvimento de novos vasos a partir das porções marginais do infarto. Portanto, um IM cicatriza das bordas para o centro, e um infarto extenso pode não cicatrizar tão rápido ou completamente quanto um de pequena extensão. Além disso, a desnutrição, a vasculatura deficiente ou os esteroides anti-inflamatórios exógenos podem impedir a cicatrização do infarto (Cap. 3). Assim que o IM estiver totalmente cicatrizado, será impossível determinar sua idade: a cicatriz fibrosa de um IM ocorrido há oito semanas é igual à cicatriz de um IM ocorrido há 10 anos.

Modificação de um Infarto por Reperfusão

O objetivo terapêutico nos casos de IM agudo é restaurar a perfusão tecidual o mais rápido possível (daí o ditado “tempo é miocárdio”). Esta reperfusão é obtida por trombólise (dissolução do trombo pelo ativador tecidual do plasminogênio), angioplastia ou cirurgia de by-pass da artéria coronária (ou cirurgia de revascularização coronária). Infelizmente, apesar de a preservação da parte viável (mas em risco) do coração poder melhorar os desfechos a curto e a longo prazo, a reperfusão não traz somente benefícios. De fato, a restauração do fluxo sanguíneo nos tecidos isquêmicos pode provocar um dano local maior do que o já ocorrido — é a chamada “lesão por reperfusão”.

Os fatores que contribuem para o surgimento da lesão por reperfusão englobam:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Disfunção mitocondrial*. A isquemia altera a permeabilidade da membrana das mitocôndrias, o que permite a entrada de proteínas nessas organelas. Como consequência, a mitocôndria apresenta tumefação e sua membrana externa se rompe, liberando o conteúdo da mitocôndria, o qual promove a apoptose.
- *Hipercontratura dos miócitos*. Durante os períodos de isquemia, os níveis intracelulares de cálcio estão aumentados como resultado da perturbação do ciclo do cálcio e da lesão do sarcolema. Depois da reperfusão, a contração das miofibrilas fica aumentada e descontrolada, o que causa danos ao citoesqueleto e morte celular.
- *Radicais livres*, incluindo o ânion superóxido ($\bullet O_2^-$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o ácido hipocloroso (HOCl), o peroxinitrito derivado do óxido nítrico e os radicais hidroxila (). São produzidos minutos após o início da reperfusão e danificam os miócitos ao alterarem as proteínas e os fosfolipídeos da membrana.
- A *agregação de leucócitos*, que pode obstruir a microvasculatura e contribuir para o fenômeno de "não refluxo". Além disso, os leucócitos produzem proteases e elastases que provocam a morte celular.
- A *ativação das plaquetas e do sistema complemento* também contribui para a lesão da microcirculação. Acredita-se que a ativação do complemento desempenhe alguma função no fenômeno de não refluxo ao danificar o endotélio.

A Figura 11.12 mostra o aspecto típico do miocárdio reperfundido nos casos de IM agudo. Esses infartos normalmente são hemorrágicos como consequência da lesão e do extravasamento vasculares. Ao exame microscópico, os miócitos com lesão irreversível após a reperfusão exibem *necrose com faixas de contração*; nesse processo patológico, as faixas intensamente eosinofílicas de sarcômetos hipercontraídos são criadas pela entrada de cálcio através da membrana plasmática que intensifica as interações actina-miosina. Na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ausência de ATP, os sarcômeros não conseguem relaxar e ficam presos em um estado agonizante de tetania. Assim, enquanto a reperfusão pode salvar as células com lesão reversível, ela também altera a morfologia das células com lesão irreversível.

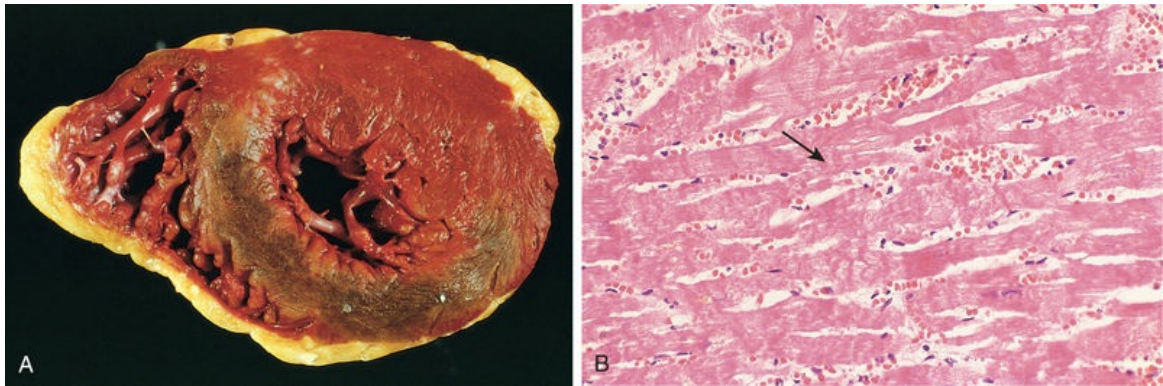



FIGURA 11.12 Infarto do miocárdio reperfundido. (A) Corte transversal do coração (corado com cloreto de trifeniltetrazólio) exibindo um grande infarto do miocárdio da parede anterior que está hemorrágico por causa do sangramento dos vasos lesados. A parede posterior está no *topo* da foto. (B) Microscopicamente são observadas hemorragia e bandas de contração, visíveis como estriações transversais hipereosinofílicas proeminentes que cruzam as miofibras (*seta*).

Características Clínicas

O IM clássico é anunciado por dor (ou pressão) torácica subesternal intensa e em aperto que pode irradiar para o pescoço, a mandíbula, o epigástrio ou o braço esquerdo. Ao contrário da *angina pectoris*, a dor normalmente dura vários minutos a horas, e não diminui com a administração de nitroglicerina ou com o repouso. Contudo, em uma minoria considerável de pacientes (10%-15%), os IMs provocam sinais e sintomas atípicos e podem até ser totalmente assintomáticos. Esses infartos "silenciosos" são particularmente comuns nos pacientes com diabetes melito (cuja neuropatia autônoma pode impedir a percepção da dor) e nos idosos.

O pulso geralmente está rápido e fraco, e os pacientes muitas vezes apresentam sudorese e náuseas (particularmente quando o IM afeta a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

parede posterior). A dispneia é comum, atribuída à contratilidade miocárdica deficiente e à disfunção do aparelho da valva atrioventricular esquerda, que levam à congestão e ao edema pulmonares agudos. Nos IMs intensos (que envolvem mais de 40% do ventrículo esquerdo), os pacientes desenvolvem choque cardiogênico.

As *alterações eletrocardiográficas* são importantes para o diagnóstico do IM; elas englobam ondas Q, segmentos ST anormais e ondas T invertidas (as duas últimas representam alterações da repolarização do miocárdio). Arritmias causadas por anomalias elétricas no miocárdio isquêmico e no sistema de condução são comuns; de fato, a morte súbita cardíaca decorrente de arritmia fatal é responsável pela maioria das mortes relacionadas com IMs que ocorrem antes da hospitalização.

A avaliação laboratorial do IM baseia-se na determinação dos níveis sanguíneos de macromoléculas que extravasam através das membranas das células lesadas do miocárdio (Fig. 11.13). Essas moléculas incluem a mioglobina, as troponinas cardíacas T e I (TnT, TnI), a creatina cinase (CK, mais especificamente a isoforma miocárdica CK-MB) e a lactato desidrogenase. As troponinas (e em menor grau a CK-MB) têm especificidade e sensibilidade elevadas para lesão miocárdica.

- A *CK-MB* continua a ser um marcador valioso de lesão miocárdica, mas atualmente é avaliada menos frequentemente por causa das troponinas específicas do coração. A atividade da CK total não é um marcador confiável de lesão cardíaca, já que várias isoformas dessa enzima também são encontradas em tecidos não cardíacos. Contudo, a isoforma CK-MB — que provém principalmente do miocárdio, mas que também está presente em níveis baixos no músculo esquelético — é um dos indicadores mais específicos de lesão cardíaca. A atividade da CK-MB começa a se elevar 2-4 horas após o IM, atinge o pico em 24-48 horas depois, e retorna ao normal em aproximadamente 72 horas.
- A *TnI* e a *TnT* normalmente não são encontradas na circulação;

******ebook converter DEMO Watermarks*******

contudo, quando ocorre um IM agudo, as duas são detectáveis 2-4 horas após o infarto, e seus níveis atingem valores máximos em 48 horas e permanecem elevados durante 7-10 dias. A persistência de níveis elevados de troponina permite o diagnóstico de um IM agudo muito tempo depois de os níveis de CK-MB terem retornado ao normal. Quando a reperfusão ocorre, os níveis de troponina e CK-MB podem atingir valores séricos máximos mais cedo por causa da remoção mais rápida da enzima do tecido necrosado.

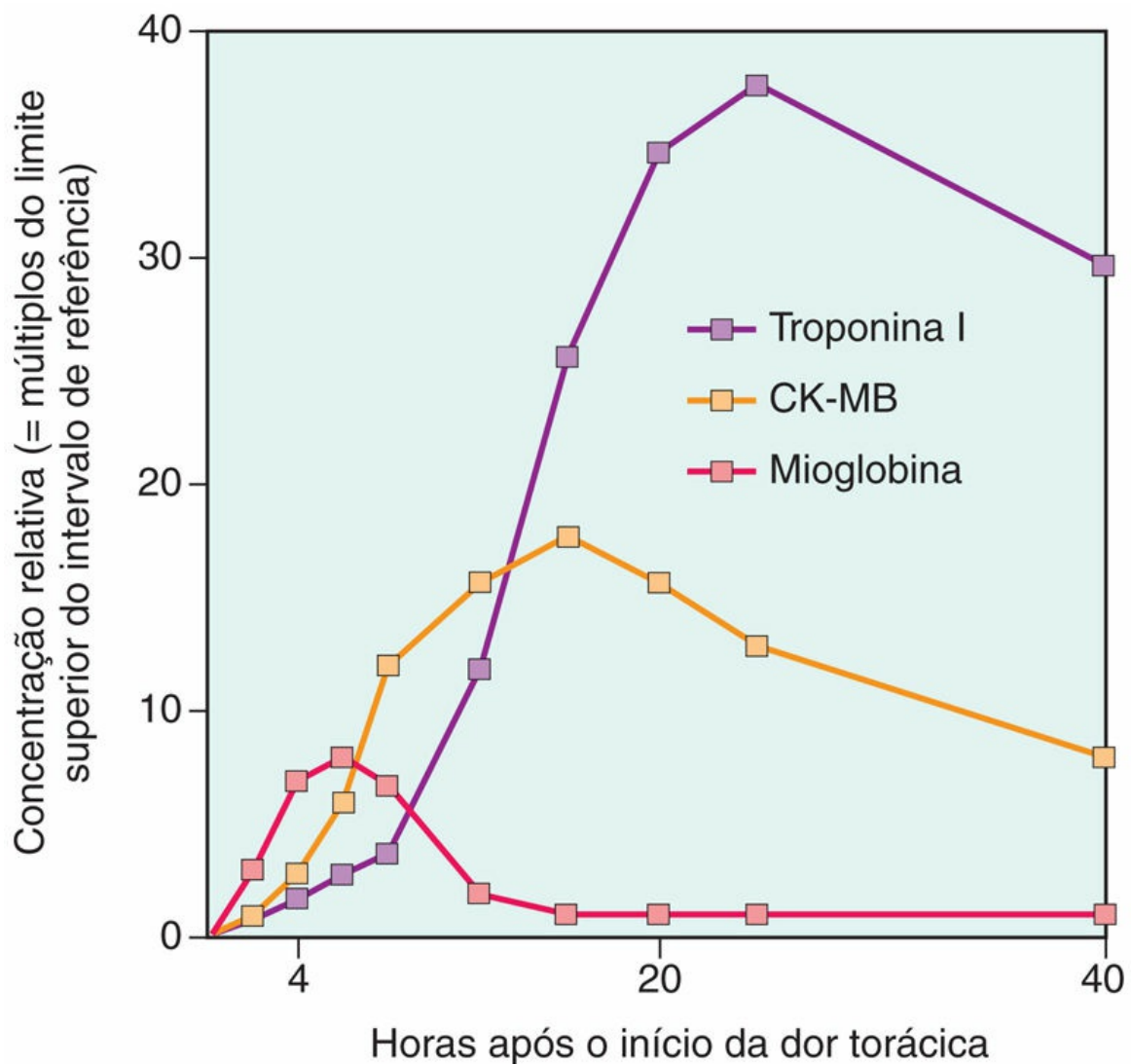



FIGURA 11.13 Aumento agudo na troponina I derivada do miocárdio, creatina cinase miocárdica (CK-MB) e mioglobina após o infarto do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

miocárdio. A cinética das elevações enzimáticas pode ser usada para estimar o tempo do infarto do miocárdio. A mioglobina também pode ser mensurada, mas é substancialmente menos sensível e específica para lesão miocárdica.

Consequências e Complicações do Infarto do Miocárdio

Progressos extraordinários foram feitos para melhorar os desfechos dos pacientes após um IM agudo; a taxa de mortalidade hospitalar global por IM é de aproximadamente 7% a 8%, com IM associado a elevações de segmentos ST (aproximadamente 10% de mortalidade) apresentando maiores taxas de mortalidade do que aqueles sem essa associação (aproximadamente 6%). Infelizmente, a mortalidade fora do hospital é consideravelmente pior: um terço das pessoas que sofrem IMESTs morre, geralmente de arritmia, dentro de uma hora após o início dos sintomas, antes de receber atendimento médico adequado. Essas estatísticas fazem com que a taxa crescente de doença arterial coronariana nos países em desenvolvimento com poucas instalações hospitalares seja ainda mais preocupante.

Quase três quartos dos pacientes apresentam uma ou mais das seguintes complicações após um IM agudo (Fig. 11.14):

- *Disfunção contrátil*. Em geral, os IMs afetam a função de bombeamento do ventrículo esquerdo de modo proporcional ao volume da lesão. Na maioria dos casos, há algum grau de insuficiência do ventrículo esquerdo manifestada como hipotensão, congestão pulmonar e edema pulmonar. A "falência da bomba" grave (*choque cardiogênico*) ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes com IM transmural e normalmente está associada a infartos que causam lesão em 40% ou mais do ventrículo esquerdo.
- *Disfunção dos músculos papilares*. Embora a ruptura dos músculos papilares seja pouco comum após um IM, com frequência esses músculos se tornam disfuncionais e, como resultado da isquemia, podem se contrair de modo deficiente, causando regurgitação mitral pós-infarto. Muito

******ebook converter DEMO Watermarks*******

posteriormente, a fibrose e o encurtamento dos músculos papilares ou a dilatação ventricular global também podem causar insuficiência da valva atrioventricular esquerda.

- *Infarto do ventrículo direito*. Embora o infarto isolado do ventrículo direito ocorra em apenas 1 a 3% dos IMs, o ventrículo direito é afetado por oclusões da ACD levando a infarto do septo posterior ou do ventrículo esquerdo. Em ambos os casos, a insuficiência cardíaca direita é um desfecho comum, que leva ao acúmulo de sangue na circulação venosa e à hipotensão sistêmica.
- *Ruptura do miocárdio*. A ruptura é uma complicação vista em apenas 1% a 5% dos IMs, mas, quando ocorre, geralmente é fatal. A ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo é mais comum e geralmente causa hemopericárdio e tamponamento cardíaco rapidamente fatais (Fig. 11.14A). A ruptura do septo ventricular cria um DSV com *shunt* da esquerda para a direita (Fig. 11.14B), e a ruptura dos músculos papilares produz regurgitação mitral grave (Fig. 11.14C). A ruptura ocorre geralmente 3 a 7 dias após o infarto — o período do processo de cicatrização quando a lise do tecido conjuntivo miocárdico é máxima e quando grande parte do infarto foi transformada em tecido de granulação mole e friável. Os fatores de risco para a ruptura da parede livre incluem idade acima de 60 anos, infartos na parede anterior ou lateral, sexo feminino, ausência de hipertrofia do ventrículo esquerdo e primeiro IM (já que a cicatrização associada aos IMs prévios tende a limitar o risco de laceração do miocárdio).
- *Arritmias*. Os IMs causam irritabilidade miocárdica e distúrbios na condução que provocam morte súbita. Aproximadamente 90% dos pacientes desenvolvem alguma forma de distúrbio do ritmo, e a incidência é maior entre os pacientes que sofrem um IMESTs do que entre os que sofrem um infarto sem elevação do ST (IMENST). As arritmias associadas aos IMs incluem o bloqueio cardíaco de diferentes graus (inclusive assistolia), a bradicardia, as taquiarritmias

******ebook converter DEMO Watermarks*******

supraventriculares, as contrações ventriculares prematuras ou taquicardia ventricular e a fibrilação ventricular. O risco de arritmias graves (p. ex., fibrilação ventricular) é maior na primeira hora e declina nas horas seguintes.

- *Pericardite*. Os IMs transmurais podem provocar pericardite fibrino-hemorrágica; essa pericardite é uma manifestação epicárdica da inflamação miocárdica subjacente (Fig. 11.14D). A pericardite manifesta-se como dor torácica anterior e atrito pericárdico; normalmente surge 2 a 3 dias após o infarto e desaparece gradualmente em poucos dias. Os infartos extensos ou a inflamação pericárdica grave às vezes podem provocar derrames grandes ou se organizar e formar aderências densas que, com o tempo, manifestam-se como lesão constritiva.
- *Dilatação das câmaras*. Por causa do enfraquecimento do músculo necrosado, pode haver estiramento, adelgaçamento e dilatação da região infartada (sobretudo nos infartos anterosseptais).
- *Trombo mural*. Em qualquer infarto, a combinação de contratilidade miocárdica reduzida (que causa estase) com dilatação de câmara e lesão endocárdica (que produz uma superfície trombogênica) pode favorecer o aparecimento de *trombose mural* (Fig. 11.14E) que, com o tempo, conduz ao *tromboembolismo* do lado esquerdo.
- *Aneurisma ventricular*. Uma complicação tardia, os aneurismas do ventrículo geralmente resultam de infarto transmural anterosseptal grande que, ao cicatrizar, forma uma parede fina de tecido cicatricial (Fig. 11.14F). Embora os aneurismas ventriculares originem com frequência trombos murais, arritmias e insuficiência cardíaca, eles não se rompem.
- *Insuficiência cardíaca tardia progressiva*. Será discutida mais adiante no tópico "Doença isquêmica crônica do coração".

******ebook converter DEMO Watermarks*******

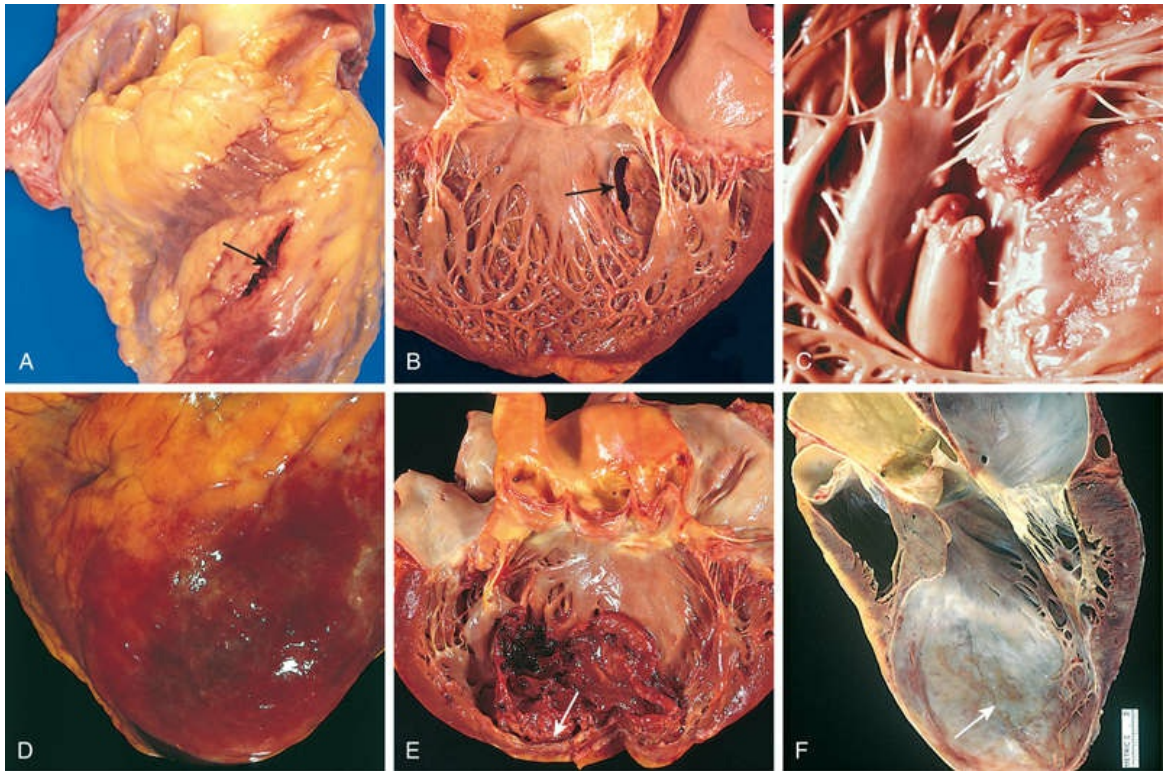



FIGURA 11.14 Complicações do infarto do miocárdio. (A a C) Ruptura cardíaca. (A) Ruptura da parede anterior livre do miocárdio (*seta*). (B) Ruptura do septo ventricular (*seta*). (C) Ruptura do músculo papilar. (D) Pericardite fibrinosa, com a superfície epicárdica hemorrágica e rugosa recobrindo um infarto agudo. (E) Expansão recente de um infarto anteroapical com estiramento e adelgaçamento da parede (*seta*) e trombo mural. (F) Grande aneurisma na parte apical do ventrículo esquerdo (*seta*). (A a E. Reproduzidas com permissão de Schoen FJ: Interventional and surgical cardiovascular pathology: clinical correlations and basic principles, Philadelphia, 1989, Saunders; F, Cortesia de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)

O risco de complicações e o prognóstico geral após o IM dependem do tamanho, do local e do tipo do infarto (subendocárdico *versus* transmural). Assim, os infartos transmurais grandes estão associados a uma probabilidade maior de choque cardiogênico, arritmias e ICC tardia, e os pacientes com IMs transmurais anteriores correm risco maior de ruptura da parede livre, expansão do infarto e formação de aneurismas e de trombos murais. Já os infartos transmurais posteriores têm maior propensão a apresentar como complicações bloqueios de condução, envolvimento do ventrículo direito, ou ambos; quando rupturas do septo ventricular surgem nessa área, seu

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tratamento é difícil. Em geral, os pacientes com infarto anterior têm prognóstico muito pior do que aqueles com infarto posterior. Nos infartos subendocárdicos, os trombos podem se formar na superfície do endocárdio, mas raramente ocorre pericardite, ruptura e aneurismas.

Além da cicatrização já mencionada, o miocárdio viável restante tenta compensar a perda de massa contrátil. As regiões não infartadas sofrem hipertrofia e dilatação; juntamente com a cicatrização e o adelgaçamento das zonas infartadas, as alterações são coletivamente denominadas *remodelamento ventricular*. A hipertrofia compensatória inicial do miocárdio não infartado é benéfica para a hemodinâmica. No entanto, o efeito adaptativo do remodelamento poderá ser sobrepujado, e o funcionamento ventricular poderá declinar se houver expansão do infarto e formação de aneurisma ventricular.

O prognóstico a longo prazo após um IM depende de vários fatores, dos quais os mais importantes são o funcionamento do ventrículo esquerdo e a gravidade do estreitamento aterosclerótico dos vasos que irrigam o miocárdio viável remanescente. A taxa de mortalidade global dentro do primeiro ano é de cerca de 30% e inclui aqueles que morrem antes de chegar a um hospital. Depois do primeiro ano, a taxa de mortalidade anual é de 3% a 4%.

Doença Isquêmica Crônica do Coração

A doença isquêmica crônica do coração (DIC crônica), também chamada cardiomiopatia isquêmica, é basicamente uma insuficiência cardíaca progressiva que resulta da lesão do miocárdio pela isquemia. Na maioria dos casos, há histórico de IM prévio. Nesse contexto, a DIC crônica surge quando os mecanismos compensatórios (p. ex., a hipertrofia) do miocárdio viável restante começam a falhar. Em outros casos, a DAC obstrutiva grave pode causar disfunção miocárdica difusa, e até microinfarto e fibrose de substituição, sem infarto evidente.

A insuficiência cardíaca da DIC crônica é tipicamente grave e ocasionalmente é pontuada por novos episódios de angina ou infarto. Arritmias, ICC e IM intercorrentes representam a maior parte da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

morbidade e mortalidade associada.

Morfologia

Os pacientes com DIC crônica normalmente exibem dilatação e hipertrofia do ventrículo esquerdo, frequentemente com áreas distintas de cicatrização cinza-esbranquiçadas que correspondem a infartos prévios cicatrizados. Invariavelmente, observa-se aterosclerose de grau moderado a intenso nas artérias coronárias e, às vezes, oclusão total. O endocárdio geralmente mostra espessamento fibroso focal, e pode haver trombos murais. Os achados microscópicos incluem hipertrofia do miocárdio, vacuolização difusa dos miócitos subendocárdicos e fibrose resultante de infarto prévio.

Células-tronco Cardíacas

Por causa da grave morbidade associada à cardiopatia isquêmica, há muito interesse em explorar o uso das células-tronco cardíacas para substituir o miocárdio lesado. Embora a regeneração cardíaca de metazoários (tritões e peixes paulistinha) esteja bem descrita, os cardiomiócitos dos animais das ordens mais altas são classicamente considerados uma população de células pós-mitóticas sem potencial de replicação. No entanto, há cada vez mais evidências que apontam para a presença de precursores derivados da medula óssea — assim como de uma pequena população de células-tronco residentes no miocárdio — capazes de repovoar o coração de mamíferos. Essas células são caracterizadas pela expressão de um grupo de marcadores de superfície celular que permitem seu isolamento e purificação, e como todas as células-tronco teciduais, sua frequência é muito baixa.

Além de se autorrenovarem, essas células-tronco cardíacas dão origem a todas as linhagens celulares encontradas no miocárdio. Elas têm taxa intrínseca de proliferação baixa, a qual é maior nos recém-nascidos e diminui com a idade. Vale destacar que o número de células-tronco e de suas descendentes aumenta após hipertrofia ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

lesão do miocárdio, ainda que em grau limitado, visto que os corações que sofrem IM não recuperam nenhuma função significativa na zona necrosada. No entanto, a possibilidade de estimular a proliferação dessas células *in vivo* é fascinante, visto que a reprodução dessas células poderia facilitar a recuperação da função do miocárdio após um IM agudo ou na DIC crônica. A expansão *ex vivo* e a subsequente administração dessas células após um IM é outra área de intensa investigação. Infelizmente, os resultados obtidos até o momento não são animadores.

Resumo

Doença Isquêmica do Coração

- Na grande maioria dos casos, a isquemia cardíaca resulta da aterosclerose das artérias coronárias; o vasoespasmo, a vasculite e a embolia são causas menos comuns.
- A isquemia cardíaca resulta do desequilíbrio entre o suprimento sanguíneo coronariano e a demanda do miocárdio, e manifesta-se como síndromes diferentes, ainda que sobrepostas:
    - A *angina pectoris* consiste em dor torácica aos esforços físicos que é provocada pela perfusão inadequada e, normalmente, é o resultado da doença aterosclerótica que produz estenose vascular fixa de mais de 70% (também chamada "estenose crítica").
    - A *angina instável* é caracterizada por um aumento na frequência da dor, iniciada por um esforço físico cada vez menor ou até em repouso. Resulta de pequena fissura ou ruptura em uma placa aterosclerótica que desencadeia a agregação plaquetária, vasoconstrição e formação de um trombo mural que não precisa ser obrigatoriamente oclusivo.
    - O *infarto agudo do miocárdio* normalmente resulta da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

trombose aguda após a ruptura de uma placa; a maioria ocorre em placas que não apresentavam previamente estenose crítica.
  - A *morte súbita cardíaca* geralmente resulta de arritmia fatal, normalmente sem lesão miocárdica aguda significativa.
  - A *cardiomiopatia isquêmica* consiste na insuficiência cardíaca progressiva que resulta de lesão isquêmica decorrente de infarto(s) prévio(s) ou de isquemia crônica.
- A isquemia do miocárdio leva à perda da função dos miócitos após 1-2 minutos, mas causa necrose apenas depois de 30-40 minutos. O infarto do miocárdio é diagnosticado com base nos sintomas, nas alterações eletrocardiográficas e na quantificação sérica dos biomarcadores séricos como as troponinas específicas do coração. As alterações macroscópicas e microscópicas do infarto só surgem depois de algumas horas ou dias.
- O infarto pode ser modificado por intervenção terapêutica (p. ex., trombólise ou implantação de *stent*), que salva o miocárdio em risco, mas que também pode provocar lesão por reperfusão.
- As complicações do infarto incluem ruptura ventricular, ruptura de músculos papilares, formação de aneurisma, trombo mural, arritmia, pericardite e ICC.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Arritmias

Os ritmos anormais podem ter início em qualquer ponto do sistema de condução, desde o nodo sinoatrial (SA) até o nível de um miócito individual; normalmente têm origem no átrio (*supraventricular*) ou no miocárdio ventricular. As anormalidades na condução miocárdica podem ser prolongadas ou esporádicas (*paroximal*). Podem se manifestar como *taquicardia* (frequência cardíaca rápida), *bradicardia* (frequência cardíaca lenta), ritmo irregular com contração ventricular normal, despolarização caótica sem contração ventricular funcional (*fibrilação ventricular*) ou como ausência total de atividade elétrica (*assistolia*). Os pacientes podem não ter consciência do distúrbio de ritmo ou sentir que o coração está "acelerado" ou ter *palpitações* (ritmo irregular); a perda do débito cardíaco adequado que resulta de uma arritmia prolongada pode produzir tontura (quase síncope), perda de consciência (*síncope*) ou *morte súbita cardíaca* (ver adiante).

A lesão isquêmica é a causa mais comum dos distúrbios de ritmo, por causa da lesão direta ou da dilatação das câmaras cardíacas e a consequente perturbação da ativação do sistema de condução.

- Se o nodo SA estiver danificado (por exemplo, *síndrome do seio doente*), outras fibras ou mesmo o nodo atrioventricular (AV) podem assumir a função de marca-passo, embora a uma frequência intrínseca muito mais lenta (causando bradicardia).
- Se os miócitos atriais se tornarem "irritáveis" e despolarizarem de forma independente e esporadicamente (como ocorre na dilatação auricular), os sinais são transmitidos de forma variável através do nodo AV, levando à frequência cardíaca aleatória "irregularmente irregular" de *fibrilação atrial*.
- Se o nodo AV é disfuncional, ocorrem graus variados de *bloqueio cardíaco*, variando desde o prolongamento simples do intervalo P-R no ECG (*bloqueio cardíaco de primeiro grau*), até a transmissão intermitente do sinal (*bloqueio cardíaco de segundo grau*) e à falha completa (*bloqueio cardíaco de terceiro grau*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Certas condições hereditárias (felizmente raras) também podem causar arritmias. Elas são importantes de serem reconhecidas porque podem alertar os médicos sobre a necessidade de intervenção para prevenir a morte súbita cardíaca (discutida mais adiante) no indivíduo avaliado e seus familiares. Alguns desses distúrbios estão associados a anormalidades anatomicamente reconhecíveis (p. ex., anomalias congênitas, cardiomiopatia hipertrófica, prolapso da valva atrioventricular esquerda). No entanto, outros distúrbios hereditários originam arritmias e morte súbita na ausência de patologia cardíaca estrutural (os chamados "transtornos elétricos primários"). Essas síndromes só podem ser diagnosticadas por testes genéticos, que são realizados em pessoas com história familiar positiva ou arritmia não letal inexplicada. As mais importantes são as *canalopatias*, que são causadas por mutações em genes que são necessários para a função normal dos canais de Na^+, K^+ e Ca^+. Como os canais iônicos são responsáveis pela condução das correntes elétricas que intermediam a contração do coração, não é surpresa que defeitos nesses canais possam causar arritmias. O protótipo é a *síndrome longa de QT*, caracterizada pelo prolongamento do segmento QT em ECGs e suscetibilidade a arritmias ventriculares malignas. Mutações em vários genes diferentes são responsáveis pelos casos de síndrome do QT longo, sendo o *KCNQ1* o mais comum; isso resulta em diminuição das correntes de potássio.

Morte Súbita Cardíaca

A morte súbita cardíaca (MSC) é definida como a morte inesperada em razão de arritmia letal como assístole ou fibrilação ventricular sustentada. Quase 400 mil pessoas são vítimas de MSC por ano apenas nos Estados Unidos. A doença arterial coronariana é a principal causa de MSC, e é responsável por 80% a 90% dos casos. Infelizmente, a MSC pode ser a primeira manifestação da DIC. Vale destacar que a necrópsia normalmente exibe apenas doença aterosclerótica grave, sem evidência de ruptura aguda de uma placa. Assim, na grande maioria dos casos, não há infarto do miocárdio associado; 80% a 90% dos pacientes que sofrem de MSC, mas que são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

reanimados com sucesso, não apresentam evidência enzimática ou ao ECG de necrose miocárdica – mesmo que a causa seja DIC! Os IMs curados estão presentes em cerca de 40% dos casos.

Entre as vítimas mais jovens de MSC, as causas não relacionadas com a doença aterosclerótica são as mais comuns e compreendem:

- Anomalias hereditárias (canalopatias) ou adquiridas do sistema de condução cardíaco.
- Anomalias congênitas das artérias coronárias.
- Prolapso da valva atrioventricular esquerda.
- Miocardite ou sarcoidose.
- Cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica.
- Hipertensão pulmonar.
- Hipertrofia do miocárdio. O aumento da massa cardíaca é um fator de risco independente para MSC; assim, em algumas pessoas jovens que morrem subitamente, inclusive atletas, a hipertrofia hipertensiva ou o aumento inexplicável da massa cardíaca é o único achado patológico.

Embora a lesão isquêmica (e outras condições patológicas) possa afetar diretamente os principais componentes do sistema de condução, a maioria dos casos de arritmia fatal é desencadeada por irritabilidade elétrica do miocárdio de um local distante do sistema de condução.

O prognóstico de muitos pacientes com risco de MSC, incluindo aquele com DIC crônica, é melhorado substancialmente pela implantação de um marca-passo ou um cardioversor-desfibrilador implantável, que detecta e neutraliza eletricamente um episódio de fibrilação ventricular.

A Figura 11.15 apresenta a relação entre a doença arterial coronariana e os vários desfechos clínicos discutidos anteriormente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

Isquemia miocárdica

Alteração aguda da placa; trombose arterial coronária

Isquemia miocárdica com aumento da gravidade e duração

INFARTO DO MIOCÁRDIO
com perda de músculos e arritmia

Cicatrização do infarto

Remodelação ventricular

Hipertrofia, dilatação de músculo viável

Doença isquêmica crônica do coração

Insuficiência cardíaca congestiva

MORTE SÚBITA CARDÍACA

FIGURA 11.15 Vias da progressão da doença isquêmica do coração que mostram as relações entre a doença arterial coronariana e suas principais sequelas.

Resumo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Arritmias

- As arritmias podem ser causadas por alterações isquêmicas ou estruturais no sistema de condução ou por instabilidade elétrica nos miócitos. Nos corações com estrutura normal, na maioria das vezes, as arritmias resultam de mutações que afetam os canais de íons e causam distúrbios na repolarização ou na despolarização.
- Com frequência, a MSC resulta de doença arterial coronariana que leva à isquemia. A irritabilidade miocárdica normalmente é causada por isquemia não fatal ou fibrose preexistente que resulta de lesão miocárdica prévia. Com menor frequência, a MSC decorre da ruptura aguda de uma placa seguida de trombose que provoca uma arritmia rapidamente fatal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença cardíaca hipertensiva

A doença cardíaca hipertensiva (DCH) é uma consequência do aumento das demandas no coração pela hipertensão, causando sobrecarga de pressão e hipertrofia ventricular. Conforme discutido no Capítulo 10, a hipertensão é um distúrbio comum associado à morbidade considerável e que afeta muitos órgãos, inclusive o coração, o encéfalo e os rins. A explanação apresentada a seguir enfocará especificamente as principais complicações cardíacas da hipertensão, as quais resultam da sobrecarga de pressão e da hipertrofia ventricular. A hipertrofia dos miócitos é uma resposta adaptativa à sobrecarga de pressão; no entanto, existem limites para a capacidade adaptativa do miocárdio, e a hipertensão persistente pode, com o tempo, levar à disfunção miocárdica, à dilatação cardíaca, à ICC e até mesmo à morte súbita. Embora a cardiopatia hipertensiva afete com mais frequência o lado esquerdo do coração como consequência da hipertensão sistêmica, a hipertensão pulmonar também pode acarretar alterações hipertensivas no lado direito do coração — é o chamado “cor pulmonale”.

Doença Cardíaca Hipertensiva Sistêmica (Esquerda)

Os critérios para o diagnóstico da doença cardíaca hipertensiva sistêmica são: (1) hipertrofia do ventrículo esquerdo na ausência de outra patologia cardiovascular (p. ex., estenose valvar) e (2) histórico ou evidências patológicas de hipertensão. O Framingham Heart Study estabeleceu, de maneira inequívoca, que até mesmo a hipertensão leve (acima de 140/90 mmHg), se prolongada por tempo suficiente, induz hipertrofia do ventrículo esquerdo. Aproximadamente 25% da população dos Estados Unidos têm ao menos esse grau de hipertensão.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Conforme discutido anteriormente, a hipertensão sistêmica impõe uma sobrecarga de pressão ao coração e está associada a alterações macroscópicas e microscópicas um pouco diferentes daquelas causadas pela sobrecarga de volume. A característica básica da cardiopatia hipertensiva sistêmica é a hipertrofia do ventrículo esquerdo, normalmente sem dilatação ventricular até uma fase avançada do processo (Fig. 11.16A). O peso do coração pode exceder 500 g (normal para um indivíduo de 60 a 70 kg é de 320-360 g), e a espessura da parede do ventrículo esquerdo pode ultrapassar 2,0 cm (normal é 1,2-1,4 cm). Com o tempo, o aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo confere a essa câmara uma rigidez que prejudica o enchimento diastólico e pode levar à dilatação do átrio esquerdo. Na cardiopatia hipertensiva sistêmica de longa duração que leva à insuficiência congestiva, o ventrículo normalmente está dilatado.

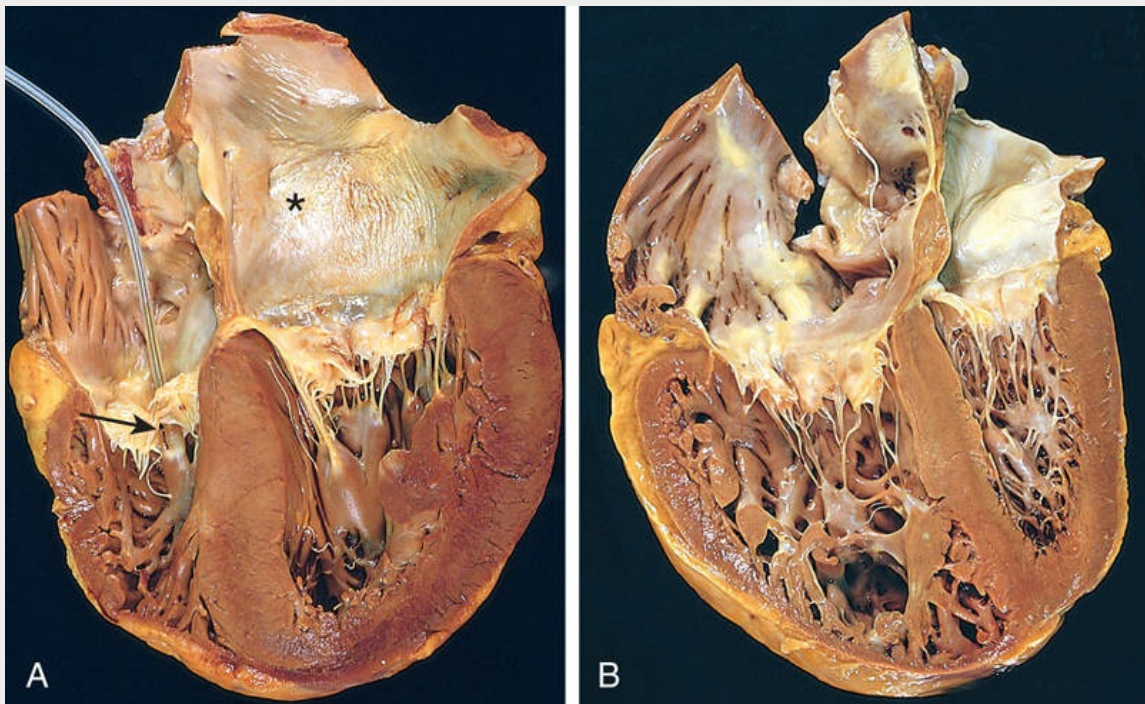



FIGURA 11.16 Doença cardíaca hipertensiva. (A) Doença cardíaca

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hipertensiva sistêmica (esquerda). Há um espessamento concêntrico marcante da parede ventricular esquerda causando redução no tamanho do lúmen. O ventrículo e o átrio esquerdos são mostrados à *direita* nesta visão das quatro camadas cardíacas. A propósito, o marca-passo está presente no ventrículo direito (*seta*). Observe também a dilatação atrial esquerda (*asterisco*) devido ao endurecimento do ventrículo esquerdo e ao relaxamento diastólico debilitado, levando a sobrecarga no volume atrial. (B) *Cor pulmonale* crônico. O ventrículo direito (*apresentado à esquerda*) está evidentemente dilatado e hipertrofiado com uma parede livre espessada e trabécula hipertrofiada. A forma e o volume do ventrículo esquerdo estão distorcidos devido ao aumento do ventrículo direito.

Ao exame microscópico, o diâmetro transversal dos miócitos está aumentado, os núcleos estão bastante aumentados e exibem hipercromasia (núcleos em "vagão de carga"), e há fibrose intercelular (ver também Fig. 11.1D).

Características Clínicas

A cardiopatia hipertensiva compensada normalmente é assintomática; suspeita-se de sua presença apenas quando a pressão arterial está elevada nos exames físicos de rotina ou quando os achados do ECG ou do ecocardiograma revelam hipertrofia do ventrículo esquerdo. Em alguns pacientes, a doença é diagnosticada quando surge fibrilação atrial (decorrente do aumento do átrio esquerdo) e/ou ICC. Os mecanismos por meio dos quais a hipertensão leva à insuficiência cardíaca ainda não são totalmente compreendidos; provavelmente os miócitos hipertróficos não se contraem de modo eficiente, possivelmente por causa das anomalias estruturais dos sarcômeros recém-agrupados e porque o suprimento vascular é inadequado para satisfazer as demandas da massa muscular aumentada. Dependendo da gravidade e da duração da condição, da causa subjacente da hipertensão e da adequação do controle terapêutico, os pacientes podem (1) ter vida longa e morrer de causas não relacionadas, (2) desenvolver cardiopatia isquêmica progressiva em decorrência dos efeitos potencializadores da hipertensão sobre a aterosclerose coronariana, (3) sofrer lesão renal progressiva ou acidente vascular

******ebook converter DEMO Watermarks*******

encefálico, ou (4) desenvolver insuficiência cardíaca progressiva. O risco de morte súbita cardíaca também está aumentado. O controle eficaz da hipertensão pode impedir o desenvolvimento ou levar à regressão da hipertrofia cardíaca e dos riscos que a acompanham.

Doença Cardíaca Hipertensiva Pulmonar — *Cor Pulmonale*

O *cor pulmonale* consiste na hipertrofia e na dilatação do ventrículo direito — frequentemente acompanhadas de insuficiência cardíaca direita — causadas por hipertensão pulmonar resultante de distúrbios primários do parênquima pulmonar ou da vasculatura pulmonar (Tabela 11.3). A dilatação e a hipertrofia do ventrículo direito causadas pela insuficiência do ventrículo esquerdo (ou por uma cardiopatia congênita) são substancialmente mais comuns, mas estão excluídas dessa definição.

Tabela 11.3

Distúrbios que Predispõem ao *Cor Pulmonale*

Doenças do Parênquima Pulmonar
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Fibrose intersticial pulmonar difusa
Pneumoconiose
Fibrose cística
Bronquiectasia
Doenças dos Vasos Pulmonares
Tromboembolia pulmonar recorrente
Hipertensão pulmonar primária
Arterite pulmonar extensa (p. ex., granulomatose com poliangiite)
Obstrução vascular induzida por fármacos, toxinas ou radiação
Microembolia por tumor pulmonar extenso
Distúrbios que Afetam os Movimentos Torácicos
Cifoescoliose
Obesidade acentuada (síndrome de Pickwick)
Doenças neuromusculares

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Distúrbios que Induzem Constrição das Artérias Pulmonares

Acidose metabólica
Hipoxemia
Apneia obstrutiva do sono
Hipoventilação alveolar idiopática

O *cor pulmonale* também pode ter início agudo, como ocorre na embolia pulmonar, ou pode se desenvolver lenta e insidiosamente quando resulta de sobrecarga de pressão prolongada na presença de doença pulmonar crônica ou doença vascular pulmonar (Tabela 11.3).

Morfologia

No ***cor pulmonale*** **agudo**, o ventrículo direito geralmente apresenta apenas dilatação; se uma embolia causar morte súbita, o coração poderá ter tamanho normal. O ***cor pulmonale*** **crônico** é caracterizado por hipertrofia do ventrículo direito (e com frequência do átrio direito). Nos casos extremos, a espessura da parede do ventrículo direito pode ser igual ou até mesmo exceder a espessura da parede do ventrículo esquerdo (Fig. 11.16B). Quando surge insuficiência ventricular, o ventrículo e o átrio direitos com frequência estão dilatados. Como o *cor pulmonale* crônico ocorre em pacientes com hipertensão pulmonar, as artérias pulmonares frequentemente contêm placas ateromatosas e outras lesões que refletem a elevação prolongada das pressões.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença cardíaca valvar

A doença valvar pode acarretar estenose, insuficiência (regurgitação ou incompetência) ou ambas.

Resumo

Doença cardíaca hipertensiva

- A doença cardíaca hipertensiva pode afetar tanto o ventrículo esquerdo como o direito; no segundo caso, o distúrbio é mais frequente devido à doença pulmonar primária e é denominado *cor pulmonale*. As pressões elevadas provocam hipertrofia dos miócitos e fibrose intersticial que aumentam a espessura e a rigidez da parede.
- A sobrecarga crônica de pressão da hipertensão sistêmica causa hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, com frequência associada à dilatação do átrio esquerdo como consequência do enchimento diastólico deficiente do ventrículo. Uma sobrecarga de pressão persistentemente elevada pode causar insuficiência ventricular com dilatação.
- O *cor pulmonale* resulta da hipertensão pulmonar ocasionada por distúrbio primário do parênquima pulmonar ou por distúrbio da vasculatura pulmonar. A hipertrofia do átrio e do ventrículo direitos é característica; a dilatação também pode ser vista quando sobrevém a insuficiência.

- A *estenose* é a falha de uma valva em se abrir totalmente, obstruindo o fluxo adiante. Na maioria das vezes, a estenose valvar é causada por uma anomalia primária das válvulas (cúspides) e é quase sempre um processo crônico (p. ex.,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

calcificação ou cicatrização valvar).

- A *insuficiência* resulta da falha de uma valva em se fechar totalmente, permitindo assim a regurgitação (refluxo) de sangue. A insuficiência valvar pode resultar de uma doença intrínseca das válvulas (p. ex., endocardite) ou da ruptura das estruturas de sustentação (p. ex., aorta, anel mitral, cordas tendíneas, músculos papilares ou parede livre do ventrículo) sem haver lesão primária nas válvulas. Pode surgir abruptamente ou de modo insidioso como consequência da cicatrização ou da retração das válvulas.

A estenose ou a regurgitação pode ocorrer isoladamente ou juntas na mesma valva. A doença valvar pode envolver apenas uma valva (a valva atrioventricular esquerda é o alvo mais comum) ou mais de uma valva. O fluxo anormal através das valvas danificadas normalmente produz sons cardíacos anormais denominados *sopros*; as lesões graves podem até ser palpadas como *frêmitos*. Dependendo da valva acometida, os sopros são mais audíveis em locais distintos da parede torácica; além disso, a natureza (regurgitação *versus* estenose) e a gravidade da doença valvar determinam a qualidade e o momento em que o sopro ocorre (p. ex., sopro sistólico áspero ou sopro diastólico fraco).

O desfecho da doença valvar depende da valva afetada, do grau da lesão, da velocidade de desenvolvimento e da eficácia dos mecanismos compensatórios. Por exemplo, a destruição súbita de uma das válvulas da valva da aorta por infecção pode causar regurgitação maciça e o início abrupto de insuficiência cardíaca. Por outro lado, a estenose mitral reumática geralmente progride com o passar dos anos, e seus efeitos clínicos podem ser bem tolerados até uma fase tardia da evolução.

As anomalias valvares podem ser congênitas ou adquiridas. De longe, a lesão valvar congênita mais comum é a *valva aórtica bicúspide*, que contém apenas duas válvulas funcionais em vez das três normais; essa malformação ocorre em uma frequência de 1% a 2% entre todos os nascidos vivos e está associada a várias mutações que incluem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aquelas que afetam as proteínas da via de sinalização Notch. As duas válvulas têm tamanhos diferentes, e a válvula maior apresenta uma *rafe* na linha média que resulta da separação incompleta das válvulas (Fig. 11.17B). As valvas aórticas bicúspides geralmente não apresentam estenose nem incompetência no início da vida; contudo, elas têm mais tendência a desenvolver calcificação degenerativa precoce e progressiva que leva ao desenvolvimento de estenose (ver mais adiante).

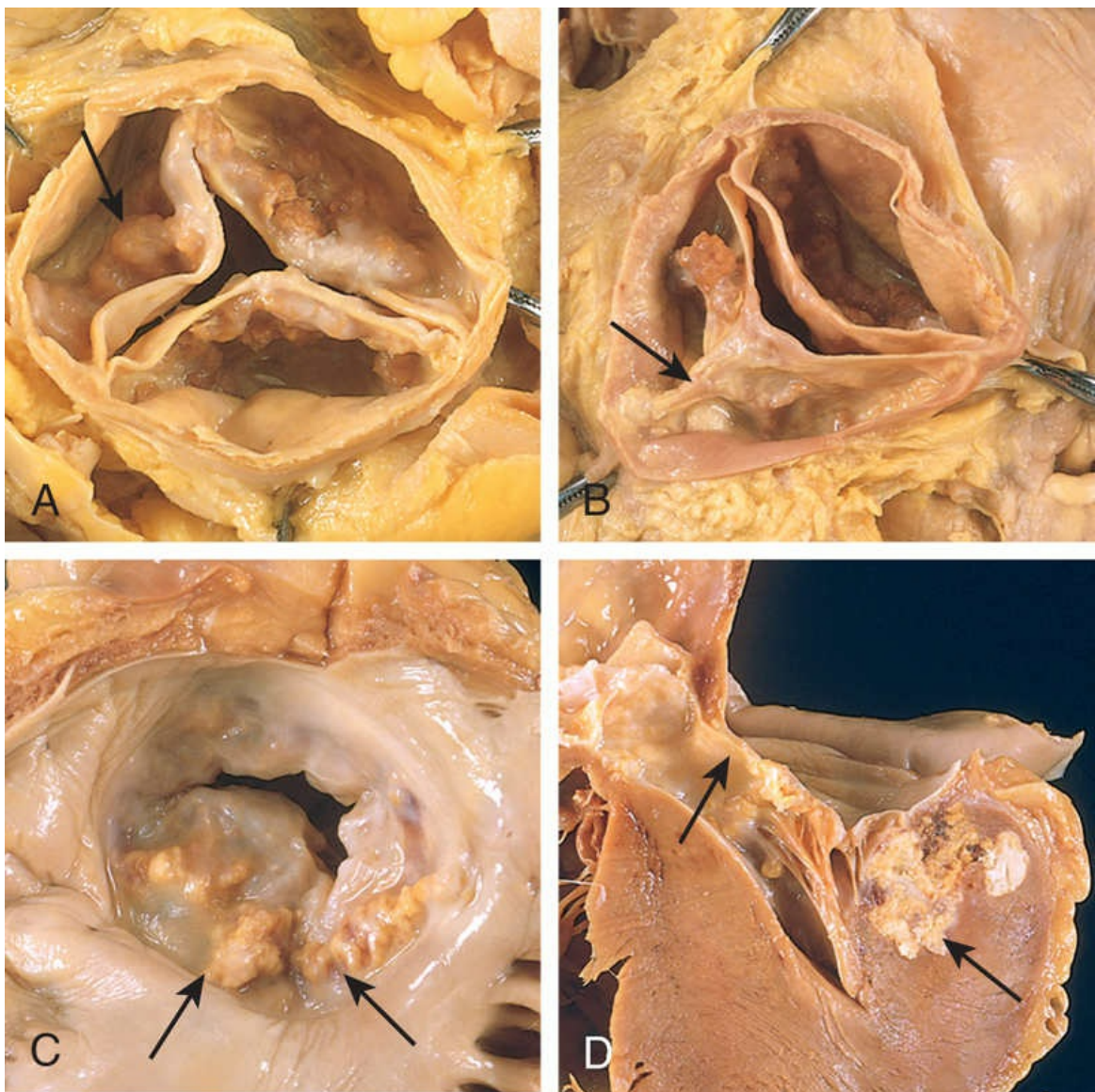



FIGURA 11.17 Degeneração valvar calcificada. (A) Estenose aórtica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

calcificada de uma valva previamente normal (valva vista de cima). As massas nodulares de cálcio acumulam-se nos seios de Valsalva (*seta*). Observe que as comissuras não estão fundidas, como na estenose reumática da valva da aorta (Fig. 11.19C). (B) Estenose aórtica calcificada na valva bicúspide congênita. Uma das válvulas apresenta fusão parcial no seu centro, chamada rafe (*seta*). (C e D) Calcificação da valva atrioventricular esquerda (mitral), com nódulos calcificados dentro do anel (margem de fixação) dos folhetos mitrais (*setas*). (C) Vista do átrio esquerdo. (D) Corte que demonstra a extensão da calcificação no miocárdio subjacente. O envolvimento das estruturas adjacentes próximas ao septo interventricular pode afetar o sistema de condução.

A Tabela 11.4 traz um resumo das causas mais importantes de doença valvar adquirida; as estenoses adquiridas da valva da aorta e da valva atrioventricular esquerda são responsáveis por aproximadamente dois terços de todas as doenças valvares.

Tabela 11.4

Etiologia da Doença Valvar Cardíaca Adquirida

Doença da Valva Atrioventricular Esquerda (Mitral)	Doença da Valva da Aorta
Estenose Mitral	**Estenose Aórtica**
Cicatrização pós-inflamatória (cardiopatia reumática)	Cicatrização pós-inflamatória (cardiopatia reumática)
	Estenose aórtica calcificada senil
	Calcificação de valva congenitamente deformada
Regurgitação Mitral	**Regurgitação Aórtica**
Anomalias nas válvulas e comissuras	Doença valvar intrínseca
Cicatrização pós-inflamatória	Cicatrização pós-inflamatória (cardiopatia reumática)
Endocardite infecciosa	Endocardite infecciosa
Prolapso da valva atrioventricular esquerda	Doença aórtica
Fibrose valvar induzida pelo Fen-fen	Dilatação aórtica degenerativa
Anomalias do aparelho tensor	Aortite sifilítica
Ruptura de músculo papilar	Espondilite anquilosante
Disfunção dos músculos papilares (fibrose)	Artrite reumatoide
Ruptura das cordas tendíneas	Síndrome de Marfan
Anomalias da cavidade do ventrículo esquerdo e/ou do anel	
Aumento do ventrículo esquerdo (miocardite, cardiomiopatia dilatada)	
Calcificação do anel mitral	

Dados de Schoen FJ: Surgical pathology of removed natural and prosthetic valves. *Hum Pathol* 18:558, 1987.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Fen-fen, fenfluramina-fentermina.

Doença Valvar Degenerativa

Doença valvar degenerativa é o nome utilizado para descrever as alterações que afetam a integridade da matriz extracelular (MEC) das valvas. As alterações degenerativas incluem:

- *Calcificações*, que podem ser valvulares (normalmente na valva da aorta) (Fig. 11.17A e B) ou anulares (na valva atrioventricular esquerda) (Fig. 11.17C e D). A calcificação anular da valva atrioventricular esquerda geralmente é assintomática, a menos que avance sobre o sistema de condução adjacente.
- *Alterações na MEC*. Em alguns casos, as alterações consistem no aumento de proteoglicanas e na diminuição do colágeno fibrilar e da elastina (*degeneração mixomatosa*); em outros casos, a valva torna-se fibrótica e cicatrizada.
- *Alterações na produção das metaloproteinases da matriz ou de seus inibidores*.
- *Alterações degenerativas das valvas cardíacas*, que provavelmente são uma parte inevitável do processo de envelhecimento, por causa do estresse mecânico repetitivo ao qual as valvas estão sujeitas — ocorrem 40 milhões de batimentos por ano, e cada abertura e fechamento normal requer uma deformação considerável das valvas.

Estenose Aórtica Calcificada

A degeneração aórtica calcificada é a causa mais comum de estenose aórtica. Na maioria dos casos, a degeneração calcificada é assintomática e descoberta apenas casualmente pelo encontro de calcificações em uma radiografia de tórax de rotina ou na necrópsia. Em outros pacientes, a esclerose e/ou a calcificação das valvas podem ser graves o bastante para causar estenose e exigir intervenção cirúrgica. A incidência da estenose aórtica calcificada está crescendo com o aumento da idade

******ebook converter DEMO Watermarks*******

média da população. Nas valvas com anatomia normal, a doença começa a se manifestar quando o paciente tem entre 70-80 anos; quando a valva da aorta é bicúspide, o início ocorre muito mais cedo (frequentemente entre os 40-50 anos de idade).

Embora o "desgaste" progressivo associado à idade seja o mecanismo patológico normalmente proposto, a fibrose e a calcificação das válvulas são vistas cada vez mais como o equivalente valvar da arteriosclerose relacionada com a idade. Desse modo, é provável que a lesão crônica causada por hiperlipidemia, hipertensão, inflamação e por outros fatores implicados na aterosclerose contribuam para as alterações degenerativas valvulares, embora faltem evidências conclusivas.

Morfologia

A característica distintiva da estenose aórtica calcificada é a presença de massas calcificadas amontoadas sobre o lado das válvulas voltado para o fluxo de saída; essas massas se projetam para dentro dos seios de Valsalva e impedem mecanicamente a abertura da valva (Fig. 11.17A e B); a fusão comissural (geralmente um sinal de inflamação prévia) não é característica típica da estenose aórtica degenerativa, embora as válvulas possam se tornar secundariamente fibrosadas e espessadas. O estágio mais inicial e sem importância hemodinâmica do processo de calcificação é denominado *esclerose da valva aórtica*.

Características Clínicas

Na doença grave, o comprometimento dos orifícios das valvas pode ser de 70% a 80% (de uma área valvar normal de aproximadamente 4 cm^2). O débito cardíaco é mantido graças à hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo; a obstrução crônica do fluxo de saída pode elevar as pressões do ventrículo esquerdo a 200 mmHg ou mais. O miocárdio hipertrofiado está sujeito à isquemia, e pode ocorrer angina. As disfunções sistólica e diastólica agem em conjunto

******ebook converter DEMO Watermarks*******

causando ICC e, com o tempo, sobrevém a descompensação cardíaca. O surgimento de angina, ICC ou síncope na estenose aórtica anuncia a exaustão da hiperfunção cardíaca compensatória e indica prognóstico ruim; sem intervenção cirúrgica, 50% a 80% dos pacientes morrem dentro de 2 a 3 anos.

Valva Atrioventricular Esquerda (Mitral) Mixomatosa

Na *degeneração mixomatosa da valva atrioventricular esquerda*, uma ou ambas as válvulas estão "frouxas" e sofrem prolapso — projetam-se de modo abaulado para dentro do átrio esquerdo durante a sístole. O *prolapso da valva atrioventricular esquerda* primário é uma forma de degeneração mixomatosa desta valva que afeta cerca de 0,5% a 2,4% dos adultos; assim, essa condição degenerativa é uma das formas mais comuns de doença cardíaca valvar, com as mulheres sendo quase sete vezes mais afetadas que os homens. Por outro lado, a degeneração mixomatosa secundária da valva atrioventricular esquerda afeta igualmente homens e mulheres, e pode ocorrer em qualquer condição na qual a regurgitação mitral resulte de outra etiologia (p. ex., DIC).

Patogenia

A base da degeneração mixomatosa primária é desconhecida. No entanto, é provável que haja um defeito intrínseco subjacente (possivelmente sistêmico) na síntese ou no remodelamento do tecido conjuntivo. Assim, a degeneração mixomatosa da valva atrioventricular esquerda é uma característica comum da síndrome de Marfan (causada por mutações no gene que codifica a *fibrilina 1*, Cap. 7) e, às vezes, ocorre em outros distúrbios do tecido conjuntivo. Em alguns pacientes com a doença primária, é possível encontrar indícios adicionais de anomalias estruturais sistêmicas associadas ao tecido conjuntivo, entre elas a escoliose e o palato em ogiva. Defeitos sutis nas proteínas estruturais (ou nas células que as produzem) podem fazer com que os tecidos conjuntivos ricos em microfibrilas e elastina (p. ex., valvas cardíacas) e sob estresse hemodinâmico elaborem MEC anormal. A alteração mixomatosa secundária presumivelmente resulta de lesão nos miofibroblastos valvares,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

infligida por forças hemodinâmicas cronicamente anormais.

Morfologia

A degeneração mixomatosa da valva atrioventricular esquerda é caracterizada pelo abaulamento (deformação em cúpula) das válvulas dessa valva (Fig. 11.18). As válvulas afetadas têm tamanho aumentado e excesso de tecido redundante, e são espessas e elásticas; as cordas tendíneas também podem estar alongadas, adelgaçadas e, às vezes, rompidas. Nos indivíduos com doença primária da valva atrioventricular esquerda, o envolvimento concomitante da valva atrioventricular direita tricúspide é frequente (20-40% dos casos); com menor frequência, a valva da aorta e a valva do tronco pulmonar também podem estar afetadas. Ao exame histológico, a alteração básica consiste no adelgaçamento de uma camada valvar conhecida como camada **fibrosa**, da qual depende a integridade estrutural das válvulas, além do aumento da camada **esponjosa** média como resultado da maior deposição de material mixomatoso (mucoide). As mesmas alterações ocorrem quando a degeneração mixomatosa se deve a um defeito intrínseco da MEC (primário) ou é causada por regurgitação que resulta de outro processo etiológico (p. ex., disfunção isquêmica).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

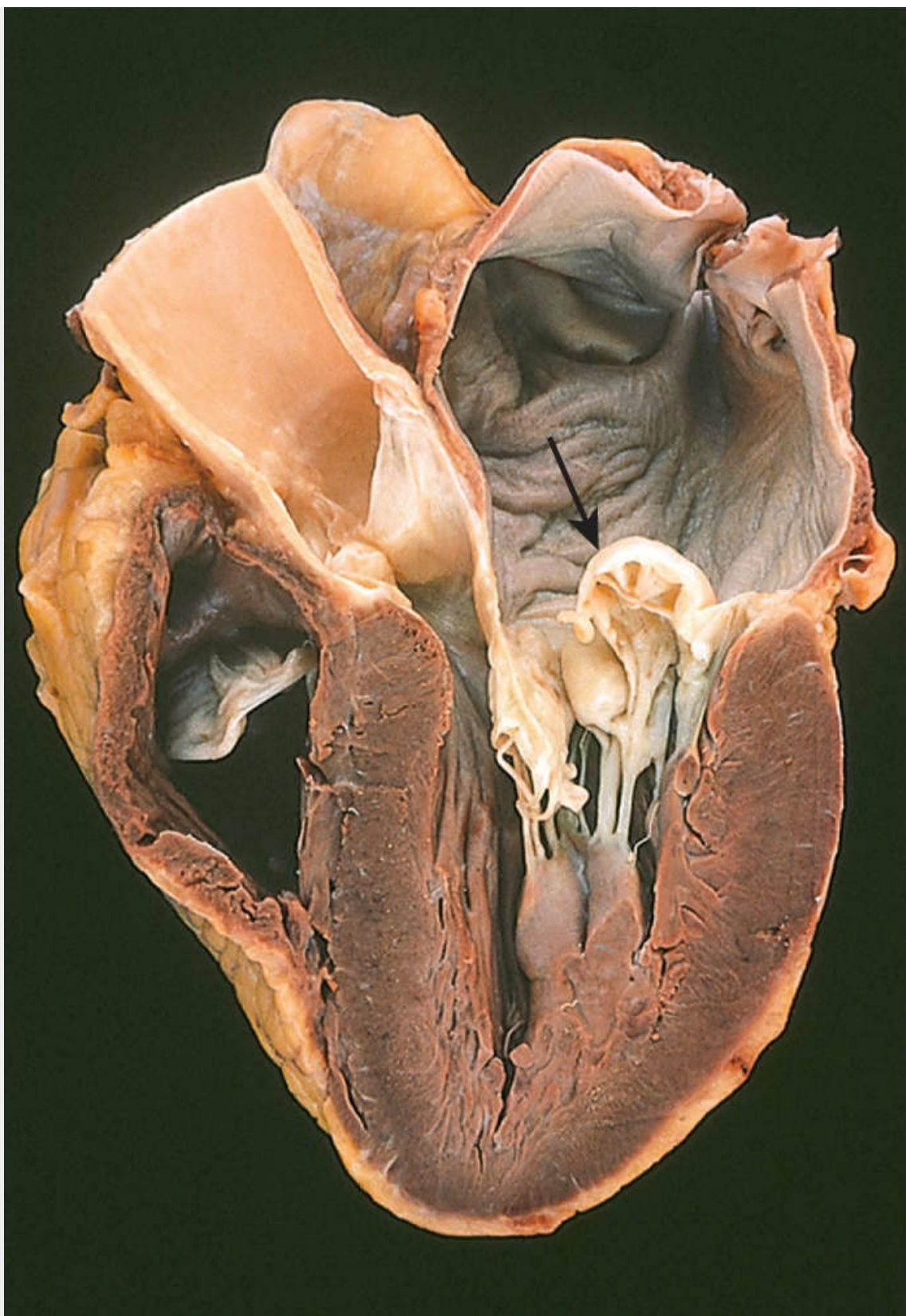



FIGURA 11.18 Degeneração mixomatosa da valva atrioventricular esquerda (mitral). Existe um abaulamento proeminente com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

prolapso da válvula posterior da valva (*seta*) para dentro do átrio esquerdo; o átrio também está dilatado, o que reflete a insuficiência valvar de longa duração e a sobrecarga de volume. O ventrículo esquerdo está à *direita* nessa vista das quatro câmaras. (Cortesia de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)

Características Clínicas

A maioria dos pacientes é assintomática, e a anomalia valvar é descoberta apenas casualmente. Um pequeno número de pacientes pode se queixar de palpitações, dispneia ou dor torácica atípica. A auscultação revela um ruído mesossistólico causado por tensão abrupta sobre as válvulas redundantes e as cordas tendíneas quando a valva tenta se fechar; pode haver sopro regurgitante associado. Embora, na maioria dos casos, a história natural e a evolução clínica sejam benignas, aproximadamente 3% dos pacientes desenvolvem complicações, como a regurgitação mitral hemodinamicamente significativa e a ICC, especialmente se as cordas ou as válvulas se romperem. Os pacientes com degeneração mixomatosa primária também correm risco maior de desenvolver endocardite infecciosa (ver adiante), assim como morte súbita cardíaca decorrente de arritmias ventriculares. Em casos raros, pode ocorrer acidente vascular encefálico ou outro infarto sistêmico por embolia resultante da liberação de êmbolos dos trombos formados no interior do átrio esquerdo.

Doença Reumática Valvar

A febre reumática é uma doença inflamatória aguda, multissistêmica, mediada pelo sistema imune, que ocorre após infecção por estreptococos β-hemolíticos do grupo A (geralmente após uma faringite, mas, em raros casos, a infecção acomete outra parte do corpo, como a pele). A *doença reumática cardíaca* é a manifestação cardíaca da febre reumática; e está associada a inflamações de todas as partes do coração, mas a inflamação e a cicatrização das valvas produzem as características clínicas mais importantes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A doença valvar manifesta-se principalmente na forma de estenose fibrótica deformante da valva atrioventricular esquerda (mitral); de fato, a doença reumática cardíaca é basicamente a *única* causa de estenose adquirida da valva atrioventricular esquerda. A incidência da febre reumática (e, portanto, da doença reumática cardíaca) declinou acentuadamente em muitas partes do mundo ocidental nas últimas décadas; isso se deve a uma combinação entre a melhoria das condições socioeconômicas, a rapidez no diagnóstico e o tratamento da faringite estreptocócica, e a diminuição fortuita (e não explicada) da virulência de muitas cepas de estreptococos do grupo A. No entanto, nos países em desenvolvimento e nas áreas economicamente carentes dos Estados Unidos, a febre reumática e a doença reumática cardíaca continuam a ser problemas importantes de saúde pública.

Patogenia

A febre reumática aguda é uma reação de hipersensibilidade classicamente atribuída a anticorpos contra moléculas dos estreptococos do grupo A que reagem de modo cruzado com antígenos miocárdicos do hospedeiro (Cap. 5). Em particular, os anticorpos contra proteínas M de certas cepas de estreptococos ligam-se a proteínas do miocárdio e das valvas cardíacas e causam lesão por meio da ativação do complemento e de células portadoras do receptor para Fc (inclusive macrófagos). As células T $CD4^+$ que reconhecem os peptídios estreptocócicos também podem reagir de forma cruzada com antígenos do hospedeiro e desencadear respostas inflamatórias mediadas por citocinas. A latência característica de 2-3 semanas até o início dos sintomas após a infecção é explicada como sendo o tempo necessário para a produção da resposta imune; não há estreptococos nas lesões. Visto que apenas uma pequena minoria dos pacientes infectados desenvolve febre reumática (o valor estimado é de 3%), é provável que haja suscetibilidade genética que influencie o desenvolvimento das respostas imunes cruzadas nos pacientes afetados. As lesões fibróticas deformantes são a consequência previsível da cura e cicatrização associadas à resolução da inflamação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aguda.

Morfologia

A **febre reumática aguda** é caracterizada por focos inflamatórios discretos em diferentes tecidos. As lesões inflamatórias encontradas no miocárdio — os chamados **corpos de Aschoff** — são patognomônicos da febre reumática (Fig. 11.19B); esses nódulos consistem em acúmulos de linfócitos (basicamente células T), plasmócitos dispersos e macrófagos volumosos ativados denominados **células de Anitschkow** associados a zonas de necrose fibrinoide. As células de Anitschkow têm citoplasma abundante e núcleos com cromatina condensada no centro que forma uma fita ondulada e delgada (as chamadas "células em lagarta"). Durante a febre reumática aguda, os corpos de Aschoff podem ser encontrados em qualquer uma das três camadas do coração: pericárdio, miocárdio ou endocárdio (inclusive nas valvas). É por isso que se diz que a febre reumática causa uma pancardite com as seguintes características:

- O pericárdio pode exibir um exsudato fibrinoso, que geralmente se resolve sem deixar sequelas.
- O envolvimento do miocárdio — miocardite — manifesta-se na forma de corpos de Aschoff dispersos no interior do tecido conjuntivo intersticial.
- O envolvimento valvar resulta em necrose fibrinoide e deposição de fibrina ao longo das linhas de fechamento (Fig. 11.19A) que formam vegetações de 1 a 2 mm — **verrugas** — que perturbam pouco o funcionamento do coração.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

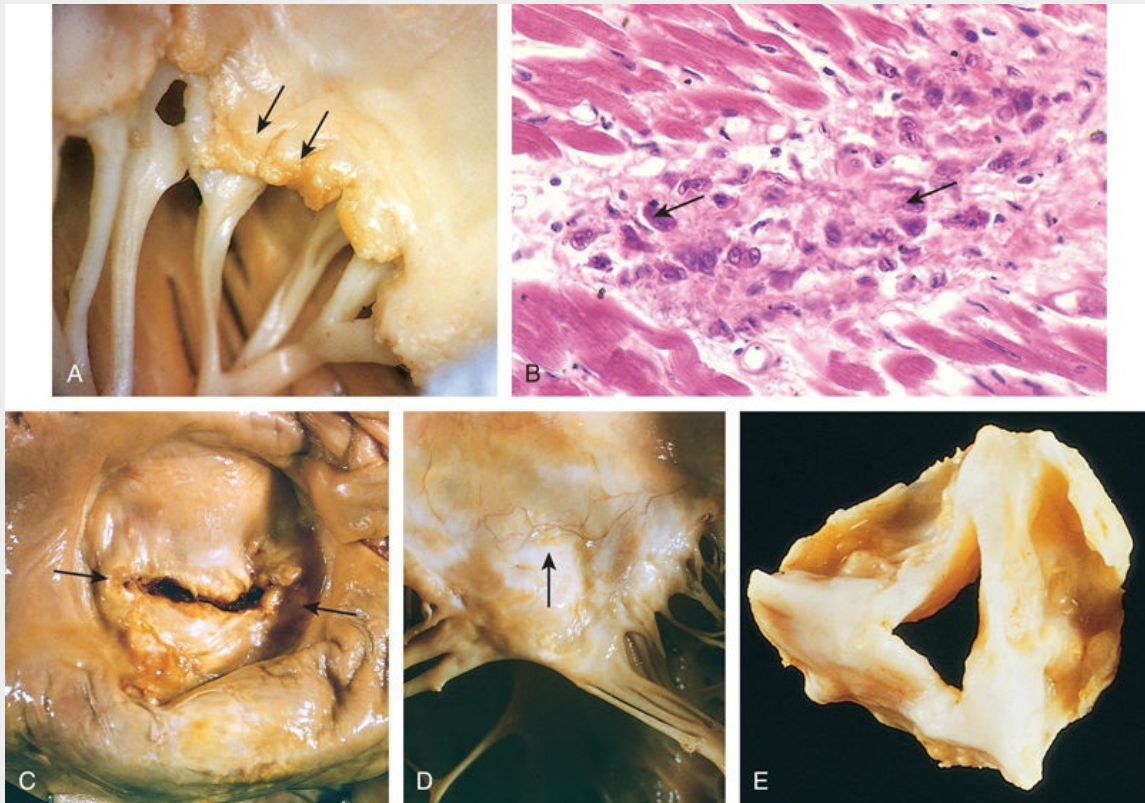



FIGURA 11.19 Doença reumática cardíaca. (A) Valvite reumática aguda da valva atrioventricular esquerda superposta à doença reumática cardíaca crônica. Pequenas vegetações (verrugas) são visíveis ao longo da linha de fechamento das válvulas da valva atrioventricular esquerda (*setas*). Episódios prévios de valvite reumática causaram espessamento fibroso e fusão das cordas tendíneas. (B) Aspecto microscópico de um corpo de Aschoff na cardite reumática aguda; existe uma área de necrose central associada a uma coleção circunscrita de células inflamatórias mononucleares que incluem alguns macrófagos ativados com nucléolos proeminentes e cromatina central ondulada (cromatina em lagarta) (*setas*). (C e D) Estenose da valva atrioventricular esquerda (mitral) com espessamento fibroso difuso e deformação das válvulas da valva, fusão das comissuras (*setas*) e espessamento e encurtamento das cordas tendíneas. Existe uma marcada dilatação atrial esquerda como observada acima da válvula (C). (D) Válvula anterior da valva atrioventricular esquerda reumática aberta; observe a neovascularização (*seta*). (E) Amostra de estenose aórtica reumática cirurgicamente removida, mostrando espessamento e deformação das válvulas com fusão das comissuras. (E. De Schoen FJ, St John-Sutton M: Contemporary issues in the pathology of valvular heart disease, Hum Pathol 18:568, 1967.)

A **doença reumática cardíaca crônica** é caracterizada pela organização da inflamação aguda e pela subsequente cicatrização.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os corpos de Aschoff são substituídos por cicatrizes fibrosas, de modo que essas lesões raramente são vistas na doença crônica. Em particular, as válvulas das valvas tornam-se espessadas e retraídas de modo permanente. Classicamente, a valva atrioventricular esquerda (mitral) exibe **espessamento das válvulas, fusão e encurtamento das comissuras e espessamento e fusão das cordas tendíneas** (Fig. 11.19C-E). As pontes fibrosas que se estendem de um lado ao outro das comissuras valvares e as calcificações dão origem às estenoses "em boca de peixe" ou "em casa de botão" (Fig. 11.19C). O exame microscópico revela neovascularização (bastante evidente na Fig. 11.19D) e fibrose difusa que destrói a arquitetura normal das válvulas.

A consequência funcional mais importante da doença reumática cardíaca é a **estenose e a regurgitação valvares**; a estenose tende a predominar. A valva atrioventricular esquerda (mitral) sozinha está afetada em 70% dos casos, e a valva atrioventricular esquerda e a valva da aorta estão comprometidas conjuntamente em 25% dos casos; a valva atrioventricular direita tricúspide é afetada com menor frequência (e com menor gravidade); e a valva do tronco pulmonar quase sempre escapa da lesão. Na estenose mitral intensa, o átrio esquerdo dilata-se progressivamente por causa da sobrecarga de pressão, o que precipita a fibrilação atrial. A combinação de dilatação e fibrilação é um substrato fértil para a trombose, e a formação de trombos murais grandes é comum. A congestão venosa passiva de longa duração provoca alterações no parênquima e nos vasos pulmonares que são típicas da insuficiência cardíaca esquerda. Com o tempo, essas alterações levam à hipertrofia e à falência do ventrículo direito. Na estenose mitral pura, o ventrículo esquerdo geralmente está normal.

Características Clínicas

A febre reumática aguda ocorre quase sempre em crianças; a principal manifestação clínica é a cardite. No entanto, cerca de 20% das primeiras crises ocorrem em adultos, e a artrite é a característica predominante. Em todos os grupos etários, os sintomas normalmente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

começam 2 a 3 semanas após a infecção estreptocócica e são evidenciados por febre e poliartrite migratória — uma grande articulação torna-se dolorida e inchada durante dias e, então, ocorre resolução espontânea sem sequelas residuais. Embora as culturas sejam negativas para estreptococos na época do início dos sintomas, os títulos séricos de um ou mais antígenos estreptocócicos (p. ex., estreptolisina O ou DNAse) geralmente estão elevados. Os sinais clínicos da cardite incluem atrito pericárdico e arritmias; a miocardite pode ser agressiva o suficiente para provocar dilatação cardíaca, que leva à insuficiência funcional da valva atrioventricular esquerda e à ICC. No entanto, menos de 1% dos pacientes morre de febre reumática aguda.

O diagnóstico da febre reumática aguda é feito com base nas evidências sorológicas da infecção estreptocócica prévia em combinação com dois ou mais dos chamados *critérios de Jones*: (1) cardite; (2) poliartrite migratória das grandes articulações; (3) nódulos subcutâneos; (4) erupção eritematosa anular (eritema marginado) na pele; e (5) coreia de Sydenham, distúrbio neurológico caracterizado por movimentos rápidos despropositados e involuntários (também denominada *dança de São Vito*). Os critérios menores, como febre, artralgias, alterações eletrocardiográficas ou elevação dos reagentes da fase aguda, também podem auxiliar no diagnóstico.

Após uma crise inicial e a geração de uma memória imune, as novas infecções estreptocócicas tornam os pacientes cada vez mais vulneráveis à reativação da doença. É provável que a cardite piore com cada recorrência, e o dano é cumulativo. Contudo, a *cardite reumática crônica* geralmente não produz manifestações clínicas durante anos ou mesmo décadas após o episódio inicial da febre reumática. Quando se manifesta, os sinais e sintomas da doença valvar dependem da(s) valva(s) cardíaca(s) afetada(s). Além dos diferentes sopros cardíacos, da hipertrofia e dilatação cardíacas e da ICC, os pacientes com cardiopatia reumática crônica têm com frequência arritmias (especialmente fibrilação atrial na presença de estenose mitral) e complicações tromboembólicas resultantes de trombos murais atriais. Além disso, as valvas cicatrizadas e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

deformadas são mais suscetíveis à endocardite infecciosa. O prognóstico a longo prazo é altamente variável. Em alguns casos, ocorre um ciclo implacável de deformidade valvar que produz alterações hemodinâmicas que geram ainda mais fibrose deformante. O reparo cirúrgico ou a substituição das valvas doentes tem melhorado muito o prognóstico dos pacientes com doença reumática cardíaca.

Endocardite Infecciosa

A endocardite infecciosa é uma infecção grave das valvas cardíacas ou do endocárdio mural que leva à formação de *vegetações* compostas de resíduos de trombos e microrganismos, muitas vezes associados à destruição dos tecidos cardíacos subjacentes. A aorta, os sacos aneurismáticos, outros vasos sanguíneos e os dispositivos protéticos também podem se tornar infectados. Embora algumas espécies de fungos, riquétsias (agentes da febre Q) e clamídias possam causar endocardite, as bactérias extracelulares são as responsáveis pela grande maioria dos casos.

A endocardite infecciosa pode ser classificada em *aguda* ou *subaguda*, com base na velocidade e na gravidade da evolução clínica; as diferenças são atribuídas à virulência do microrganismo responsável e à presença ou não de doença cardíaca subjacente. Vale destacar que nem sempre existe separação clara entre a forma aguda e a forma subaguda, e muitos casos caem em algum ponto ao longo do espectro existente entre as duas formas.

- A *endocardite aguda* consiste em uma infecção destrutiva e turbulenta causada com frequência por um microrganismo altamente virulento que ataca uma valva previamente normal. Essa infecção é capaz de causar morbidade e mortalidade substanciais, mesmo com antibioticoterapia e/ou cirurgia apropriadas.
- A *endocardite subaguda* consiste em uma infecção causada por microrganismos de baixa virulência que afetam um coração

******ebook converter DEMO Watermarks*******

previamente anormal, principalmente com valvas cicatrizadas ou deformadas. A doença normalmente aparece de modo insidioso e — mesmo sem tratamento — segue um curso demorado de semanas a meses; a maioria dos pacientes recupera-se após receber a antibioticoterapia adequada.

Patogenia

A endocardite infecciosa pode se desenvolver em valvas previamente normais, porém as anomalias cardíacas predispõem o paciente a esse tipo de infecção; a doença reumática cardíaca, o prolapso da valva atrioventricular esquerda, as valvas aórticas bicúspides e a estenose valvar calcificada são substratos comuns. Atualmente, as próteses valvares cardíacas (discutidas mais adiante) são responsáveis por 10% a 20% de todos os casos de endocardite infecciosa. Depósitos estéreis de fibrina e plaquetas que se acumulam nos marca-passos, nos cateteres permanentes em vasos ou nas lesões endocárdicas por fluxo em jato de sangue nas cardiopatias preexistentes podem ser focos de semeadura bacteriana e de desenvolvimento subsequente de endocardite. Fatores do hospedeiro, como neutropenia, imunodeficiência, neoplasia, diabetes melito e abuso de álcool ou de drogas intravenosas, também aumentam o risco de endocardite infecciosa, e afetam de modo negativo a evolução clínica.

Os microrganismos causadores diferem de acordo com os fatores de risco subjacentes; 50% a 60% dos casos de endocardite que afetam valvas lesadas ou deformadas são causados pelo *Streptococcus viridans*, um membro relativamente comum da microbiota oral normal. Por outro lado, o *S. aureus*, mais virulento (e comum na pele), pode atacar valvas deformadas e também valvas saudáveis e é responsável por 10% a 20% de todos os casos; ele também é o principal vilão das infecções que acometem os indivíduos que usam drogas intravenosas. Os outros agentes bacterianos envolvidos são os enterococos e os microrganismos do grupo denominado HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella*), todos comensais da cavidade oral. Em casos raros, bacilos Gram-negativos e fungos estão envolvidos. Em cerca de 10% de todos os casos de endocardite,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nenhum microrganismo é isolado do sangue (endocardite com "cultura negativa") como consequência de antibioticoterapia prévia, dificuldades no isolamento do agente infeccioso ou porque os microrganismos profundamente entranhados nas vegetações em crescimento não são liberados para a corrente sanguínea.

À frente dos fatores que predispõem à endocardite está a semeadura do sangue com microrganimos. O mecanismo ou a porta de entrada do agente na corrente sanguínea pode ser uma infecção manifesta em qualquer local, um procedimento dentário ou cirúrgico que cause bacteremia transitória, a injeção de material contaminado diretamente na corrente sanguínea por usuários de drogas intravenosas ou uma fonte oculta localizada no intestino, na cavidade oral ou mesmo lesões sem importância. O reconhecimento dos substratos anatômicos predisponentes e das condições clínicas que causam bacteremia permite que se faça a profilaxia antibiótica apropriada.

Morfologia

Nas formas aguda e subaguda da doença, as valvas cardíacas exibem vegetações friáveis, volumosas e potencialmente destrutivas que contêm fibrina, células inflamatórias e microrganismos (Figs. 11.20 e 11.21). **A valva da aorta e a valva atrioventricular esquerda são os locais mais comuns da infecção, embora a valva atrioventricular direita seja um alvo frequente nos casos de abuso de drogas intravenosas**. A vegetação pode ser única ou múltipla, e pode acometer mais de uma válvula; às vezes, as vegetações podem provocar erosão e alcançar o miocárdio subjacente, produzindo abscesso cavitário (**abscesso anular**) (Fig. 11.21B). O desprendimento de **êmbolos** é comum por causa da natureza friável das vegetações. Visto que as vegetações fragmentadas contêm grande número de microrganismos, é comum o desenvolvimento de abscessos nos locais onde os êmbolos se alojam, levando ao aparecimento de **infartos sépticos** e aneurismas que resultem de infecção bacteriana na parede arterial (**aneurismas micóticos**).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

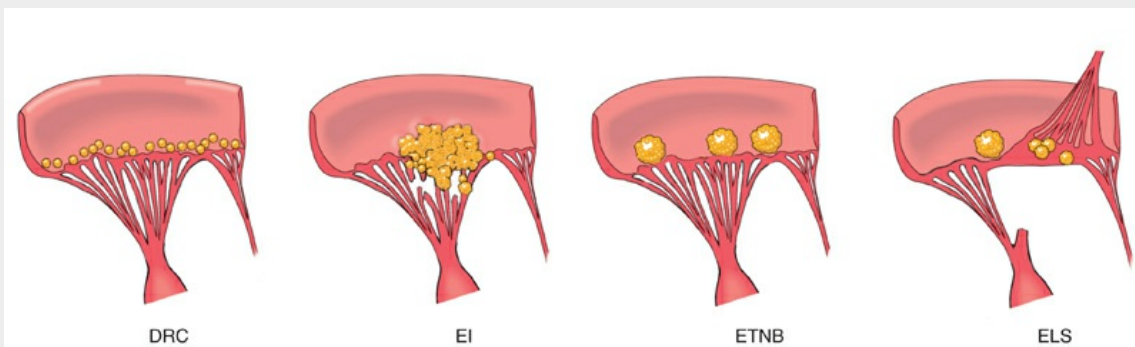



FIGURA 11.20 Principais formas de endocardite vegetativa. A fase de febre reumática aguda da doença reumática cardíaca (DRC) é caracterizada pela aparência de pequenas vegetações verrucosas e inflamatórias ao longo das linhas de fechamento valvar; à medida que a inflamação se resolve, podem resultar cicatrizes consideráveis. A endocardite infecciosa (EI) é caracterizada por massas grandes, irregulares, muitas vezes destrutivas, que podem se estender das válvulas das valvas até o interior das estruturas adjacentes (por exemplo, cordas ou miocárdio). A endocardite trombótica não bacteriana (ETNB) normalmente se manifesta como pequenas ou médias vegetações brandas não destrutivas na linha do fechamento da valva. A endocardite de Libman-Sacks (ELS) é caracterizada por vegetações inflamatórias de tamanho pequeno a médio que podem se aderir em qualquer dos lados dos folhetos valvares; elas se curam deixando cicatrizes.

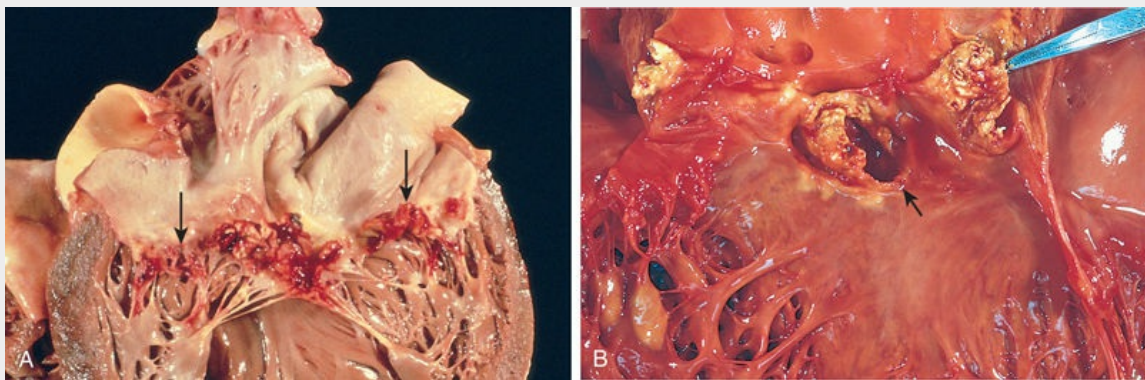



FIGURA 11.21 Endocardite infecciosa. (A) Endocardite subaguda causada por *Streptococcus viridans* na valva atrioventricular esquerda previamente mixomatosa. As vegetações grandes e friáveis estão indicadas por *setas*. (B) Endocardite aguda causada por *Staphylococcus aureus* em uma valva aórtica congenitamente bicúspide com extensa destruição valvular e abscesso anular (*seta*).

A endocardite subaguda normalmente provoca menos destruição

******ebook converter DEMO Watermarks*******

valvar do que a endocardite aguda. Ao exame microscópico, as vegetações subagudas da endocardite infecciosa têm com frequência tecido de granulação em sua base (o que sugere cronicidade) que, com o tempo, estimula o desenvolvimento de infiltrados inflamatórios crônicos, fibrose e calcificação.

Características Clínicas

A febre é o sinal mais constante da endocardite infecciosa. Contudo, na doença subaguda (sobretudo nos idosos), a febre pode estar ausente, e as únicas manifestações podem ser fadiga inespecífica, perda de peso e uma síndrome semelhante à gripe; a esplenomegalia também é comum nos casos subagudos. Por outro lado, a endocardite aguda com frequência tem início repentino com febre de desenvolvimento rápido, calafrios, fraqueza e cansaço. Os sopros estão presentes em 90% dos pacientes com lesões no lado esquerdo do coração. Nos pacientes que não são prontamente tratados os microêmbolos são formados e podem dar origem a petéquias, hemorragias no leito ungueal, hemorragias retinais (*manchas de Roth*), lesões eritematosas indolores na palma das mãos ou na sola dos pés (*lesões de Janeway*) ou nódulos doloridos nas pontas dos dedos (*nódulos de Osler*); o diagnóstico é confirmado por culturas de sangue positivas e pelos achados ecocardiográficos.

O prognóstico depende do microrganismo infeccioso e do desenvolvimento ou não de complicações. As complicações geralmente surgem nas primeiras semanas após o início do processo infeccioso e podem incluir a glomerulonefrite causada pelo aprisionamento glomerular de complexos antígeno-anticorpo que pode provocar hematúria, albuminúria ou insuficiência renal (Cap. 14). As características clínicas de septicemia, arritmias (que sugerem a invasão do miocárdio e sistema de condução subjacentes) e êmbolos sistêmicos indicam mau prognóstico para o paciente. Sem tratamento, a endocardite infecciosa geralmente é fatal. Contudo, com a apropriada antibioticoterapia de longa duração (seis semanas ou mais) e/ou a substituição valvar, a mortalidade é reduzida. A taxa de cura das infecções por microrganismos de baixa virulência (p. ex.,
******ebook converter DEMO Watermarks*******

Streptococcus viridans ou *Streptococcus bovis*) é de 98%, e as taxas de cura das infecções por enterococos e *Staphylococcus aureus* variam de 60% a 90%; contudo, metade dos pacientes com infecção causada por bacilos aeróbicos Gram-negativos ou fungos acaba com uma taxa de mortalidade de 50%.

Vegetações Não Infectadas

Endocardite Trombótica Não Bacteriana

A endocardite trombótica não bacteriana (ETNB) é caracterizada pela deposição nas valvas cardíacas de pequenas massas trombóticas, particularmente naquelas em um estado de hipercoagulabilidade subjacente. Embora a ETNB possa ocorrer em pessoas saudáveis, muitas doenças relacionadas com a debilidade ou o definhamento geral estão associadas a risco maior de ETNB — daí o nome alternativo *endocardite marântica*. Ao contrário da endocardite infecciosa, as lesões valvares da ETNB são estéreis e não destrutivas (Fig. 11.22).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

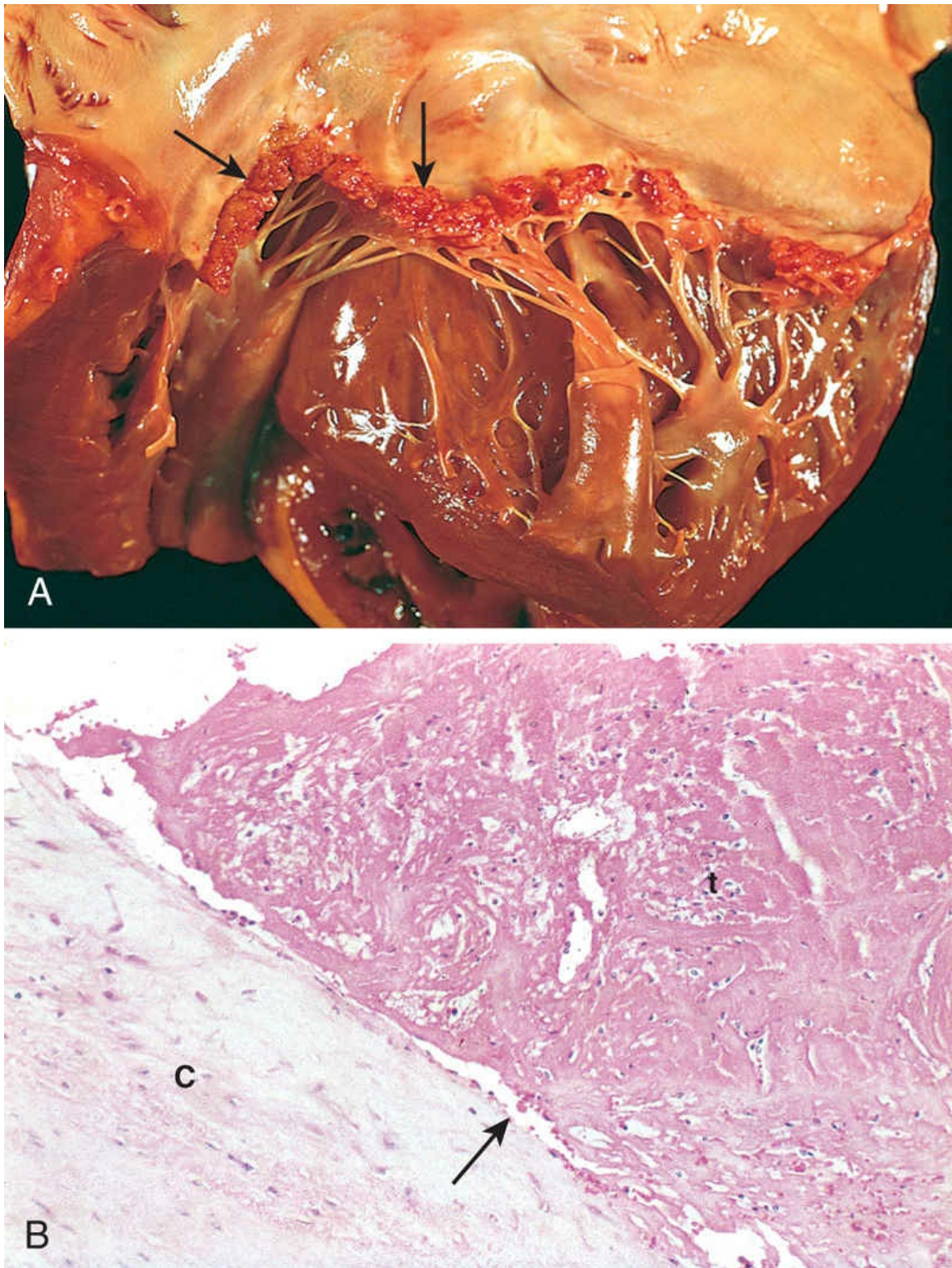



FIGURA 11.22 Endocardite trombótica não bacteriana (ETNB). (A) Pequenas vegetações trombóticas ao longo da linha de fechamento das válvulas da valva atrioventricular esquerda (mitral) (*setas*). (B) Fotomicrografia da lesão da ETNB, mostrando trombo liso, com praticamente nenhuma inflamação na válvula da valva (C) ou no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

depósito trombótico (*t*). O trombo está apenas ligeiramente aderido à válvula (*seta*).

As vegetações na ETNB são tipicamente pequenas (1 a 5 mm de diâmetro) e a lesão valvar não é um pré-requisito. Na verdade, a condição geralmente é encontrada em valvas previamente normais. Mais especificamente, os estados de hipercoagulabilidade são os antecedentes comuns da ETNB; essas condições englobam a coagulação intravascular disseminada crônica, os estados hiperestrogênicos e aqueles associados a um tumor maligno subjacente, especialmente os adenocarcinomas mucinosos. Esta última associação provavelmente está relacionada com o efeito pró-coagulante da mucina circulante e/ou do fator tecidual elaborado por esses tumores. Um trauma endocárdico, como o produzido por um cateter permanente, também é uma condição predisponente bem conhecida.

Embora o efeito local sobre a valva geralmente seja insignificante, as lesões da ETNB podem passar a ter importância clínica se originarem êmbolos que podem causar infartos no encéfalo, no coração e em outros órgãos. A lesão da ETNB também pode agir como um ninho para a colonização bacteriana e o consequente desenvolvimento de endocardite infecciosa.

Endocardite no Lúpus Eritematoso Sistêmico: Endocardite de Libman-Sacks

A endocardite de Libman-Sacks é caracterizada pela presença de vegetações estéreis nas valvas de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Ocorre em cerca de 10% dos pacientes com o LES. As lesões provavelmente se desenvolvem como consequência da deposição de complexos imunes e, por isso, exibem inflamação associada, frequentemente com necrose fibrinoide do tecido valvar adjacente à vegetação; a fibrose e a grave deformação subsequentes podem tornar as lesões semelhantes às da doença reumática cardíaca crônica. Essas lesões podem surgir em qualquer local da superfície das valvas, nas cordas ou mesmo no endocárdio atrial ou ventricular (Fig. 11.20). Lesões similares podem acometer pacientes com a síndrome do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

anticorpo antifosfolipídeo (Cap. 4).

Resumo

Doença cardíaca valvar

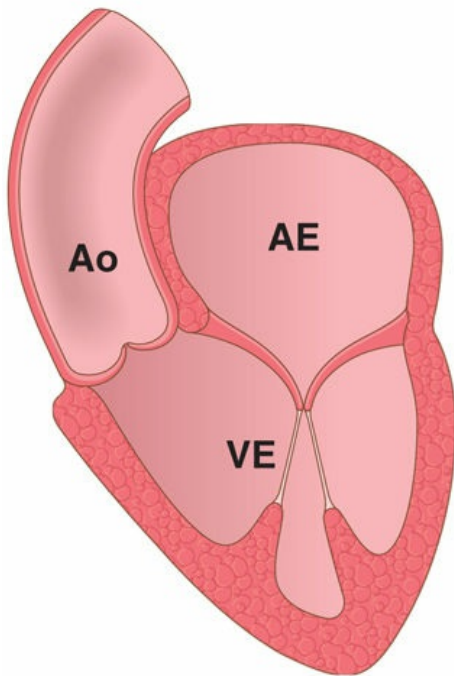
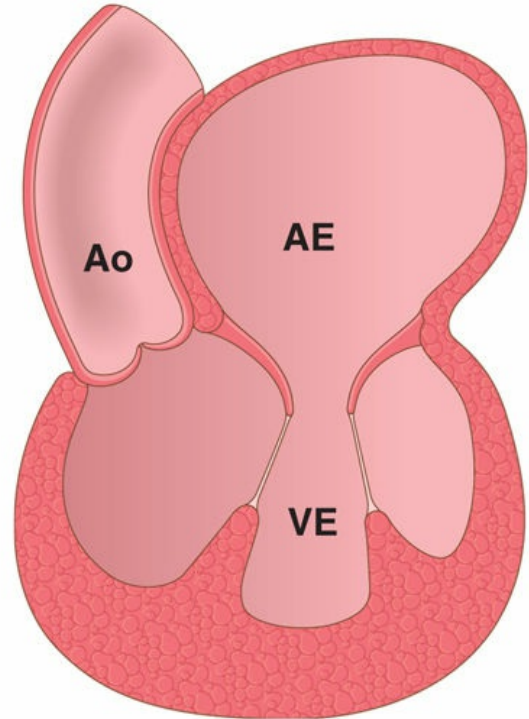
- A patologia valvar pode levar à oclusão (*estenose*) e/ou à regurgitação (*insuficiência*); a estenose aórtica e a estenose da valva atrioventricular esquerda adquiridas são responsáveis por aproximadamente dois terços de todas as doenças valvares.
- A calcificação das valvas normalmente provoca estenose; a síntese e a renovação anormais da matriz causam degeneração mixomatosa e insuficiência.
- As doenças inflamatórias valvares provocam neovascularização pós-inflamatória e cicatrização. A doença reumática cardíaca resulta da reação cruzada de anticorpos antiestreptococos com os tecidos cardíacos; ela afeta principalmente a valva atrioventricular esquerda e é responsável por quase todos os casos de estenose mitral adquirida.
- A endocardite infecciosa pode destruir rapidamente valvas normais ou pode ser pouco ativa e causar destruição mínima em valvas previamente anormais. A formação de êmbolos sistêmicos pode produzir infartos sépticos.
- A endocardite trombótica não bacteriana ocorre em valvas previamente normais como resultado de estados de hipercoagulabilidade; a formação de êmbolos é uma complicação importante.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Cardiomiopatias e miocardites

As doenças cardíacas resultantes de uma disfunção intrínseca do miocárdio são chamadas *cardiomiopatias* (literalmente, "doenças do músculo cardíaco"); elas podem ser primárias — isto é, limitadas principalmente ao miocárdio — ou secundárias, representando a manifestação cardíaca de um distúrbio sistêmico. Por essa razão, as cardiomiopatias são um grupo heterogêneo que engloba distúrbios inflamatórios (p. ex., miocardite), doenças imunes (p. ex., sarcoidose), distúrbios metabólicos sistêmicos (p. ex., hemocromatose), distrofias musculares e distúrbios genéticos das fibras do miocárdio. Em muitos casos, a cardiomiopatia tem etiologia desconhecida e, por isso, é denominada idiopática; contudo, já foi demonstrado que várias cardiomiopatias previamente consideradas "idiopáticas" eram, na realidade, uma consequência de anomalias genéticas específicas do metabolismo energético cardíaco ou de proteínas estruturais e contráteis.

As cardiomiopatias podem ser classificadas de acordo com diversos critérios, que incluem a base genética da disfunção; de fato, várias canalopatias desencadeadoras de arritmias incluídas em algumas classificações de cardiomiopatias já foram mencionadas anteriormente. Contudo, para fins de diagnóstico e tratamento, utilizam-se três padrões clínicos, funcionais e patológicos reconhecidos (Fig. 11.23 e Tabela 11.5), apresentados a seguir:

- Cardiomiopatia dilatada (CMD) (incluindo a cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito).
- Cardiomiopatia hipertrófica (CMH).
- Cardiomiopatia restritiva.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

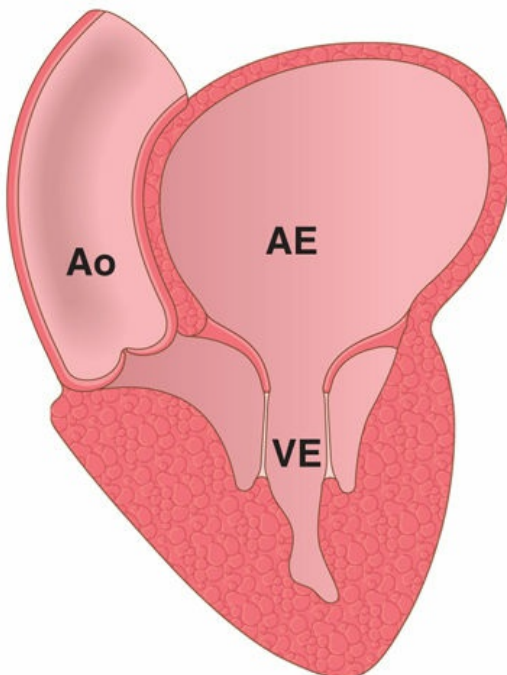
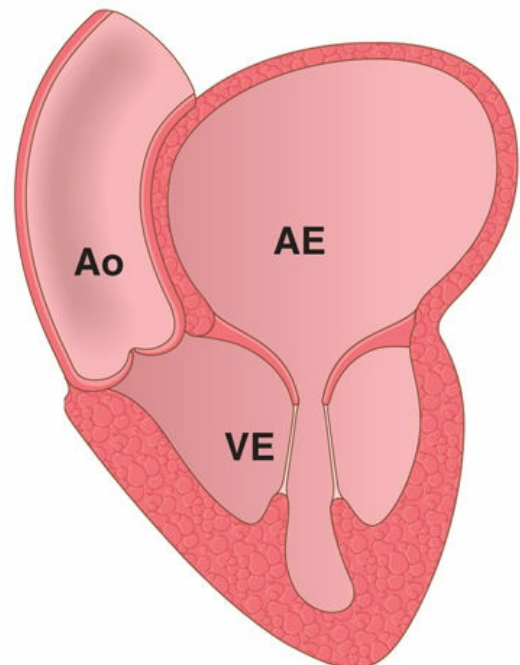



FIGURA 11.23 As três principais formas de cardiomiopatia. A cardiomiopatia dilatada leva principalmente à disfunção sistólica,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

enquanto as cardiomiopatias restritiva e hipertrófica resultam em disfunção diastólica. Observe as alterações na dilatação atrial e/ou ventricular e na espessura da parede ventricular. *Ao*, aorta; *AE*, átrio esquerdo; *VE*, ventrículo esquerdo.

Tabela 11.5

Cardiomiopatias: Padrões Funcionais e Causas

Padrão Funcional	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo*	Mecanismos da Insuficiência Cardíaca	Causas	Disfunção Miocárdica Secundária (Simula a Cardiomiopatia)
Dilatada	<40%	Contratilidade deficiente (disfunção sistólica)	Genética; álcool; periparto; miocardite; hemocromatose anemia crônica; doxorrubicina; sarcoidose; idiopática	Doença isquêmica do coração; doenças cardíacas valvares; cardiopatia hipertensiva; cardiopatia congênita
Hipertrófica	50%-80%	Complacência deficiente (disfunção diastólica)	Genética; ataxia de Friedreich; doenças de armazenamento; neonatos de mães diabéticas	Cardiopatia hipertensiva; estenose aórtica
Restritiva	45%-90%	Complacência deficiente (disfunção diastólica)	Amiloidose; fibrose induzida por radiação; idiopática	Constrição pericárdica

* A variação dos valores normais é aproximadamente 50%-65%.

Dos três padrões principais, a CMD é a mais comum (90% dos casos), e a cardiomiopatia restritiva é a menos frequente. Dentro de cada padrão, há vários graus de gravidade clínica e, em alguns casos, há sobreposição de características clínicas entre os grupos. Além disso, cada um desses padrões pode resultar de uma causa específica identificável ou ser idiopática (Tabela 11.5).

Cardiomiopatia Dilatada

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é caracterizada por dilatação cardíaca progressiva e disfunção contrátil (sistólica), geralmente acompanhadas de hipertrofia; independentemente da causa, os padrões clinicopatológicos são similares.

Patogenia

Embora muitos indivíduos com CMD tenham uma forma familiar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(genética), a condição também pode resultar de vários insultos miocárdicos adquiridos. Estes incluem o seguinte:

- *Miocardite* (um transtorno inflamatório que antecede o desenvolvimento da cardiomiopatia em pelo menos alguns casos, e às vezes é causado por infecções virais).
- *Intoxicações*, incluindo efeitos adversos de agentes quimioterápicos e etilismo crônico, cuja história pode ser provocada em 10% a 20% dos pacientes.
- *Gravidez*, a chamada "cardiomiopatia do periparto".
- *Impulsionada pelo estresse*.
- *Induzida por taquicardia induzida*.

Na época em que é diagnosticada, a CMD geralmente já progrediu até seu estágio final; o coração está dilatado e pouco contrátil, e a necrópsia ou o coração obtido após transplante cardíaco não revelam nenhuma característica patológica específica. No entanto, estudos genéticos e epidemiológicos indicam que pelo menos cinco rotas gerais podem levar ao estágio final da CMD (Fig. 11.24):

- *Causas genéticas.* A CMD tem base hereditária em 20% a 50% dos casos. Já foram identificados mais de 50 genes com mutação nessa forma de cardiomiopatia; a herança autossômica dominante é o padrão predominante e envolve com frequência mutações na codificação de proteínas do citoesqueleto ou de proteínas que ligam o sarcômero ao citoesqueleto (p. ex., a α-actina cardíaca). A CMD ligada ao X está geralmente associada a mutações no gene da distrofina, as quais afetam a proteína da membrana celular que une fisicamente o citoesqueleto intracelular à MEC (Cap. 22). Formas incomuns da CMD são causadas por mutações de proteínas mitocondriais envolvidas na fosforilação oxidativa ou na β-oxidação dos ácidos graxos, que supostamente interferem na produção de ATP. Outras formas genéticas da CMD incluem as mutações nas proteínas do citoesqueleto,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

como a desmina (a principal proteína do filamento intermediário dos cardiomiócitos) e as lâminas nucleares A e C. Visto que os miócitos contráteis e as fibras de condução compartilham uma via comum de desenvolvimento, as anomalias congênitas da condução também podem ser uma característica das formas herdadas da CMD.

- *Infecção.* As "pegadas" (*footprints*) do ácido nucleico dos coxsackievírus B e de outros enterovírus podem, às vezes, ser detectadas no miocárdio dos pacientes no estágio final da CMD. Além disso, biópsias endomiocárdicas sequenciais têm revelado casos nos quais uma miocardite infecciosa progrediu até a CMD. O simples encontro de transcritos virais ou de títulos elevados de anticorpos antivirais pode ser suficiente para levantar a suspeita de uma miocardite que passou despercebida em seus estágios iniciais. Como consequência, muitos casos de CMD são atribuídos a infecções virais, mesmo que não haja inflamação no coração em estágio terminal.
- *Exposição ao álcool ou a outras substâncias tóxicas.* O abuso de álcool está fortemente associado ao desenvolvimento da CMD. O álcool e seus metabólitos (principalmente o acetaldeído) têm efeito tóxico direto sobre o miocárdio. Além disso, o etilismo crônico pode estar associado à deficiência de tiamina, fato que insere um elemento da cardiopatia por beribéri (Cap. 8). A CMD também pode surgir após a exposição a outros agentes tóxicos, como o cobalto e a doxorrubicina, um quimioterápico.
- A *cardiomiopatia do periparto* surge na gestação avançada ou várias semanas ou meses após o parto. É provável que sua etiologia seja multifatorial, e os fatores contribuintes incluem hipertensão associada à gravidez, sobrecarga de volume, deficiência nutricional, distúrbios metabólicos (p. ex., diabetes gestacional) e/ou respostas imunes. Estudos recentes também indicam que o defeito primário é a angiogênese comprometida no miocárdio, levando a injúria isquêmica. Produtos antiangiogênicos da clivagem da prolactina (que se eleva no final da gestação) e antagonistas derivados da placenta para o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

VEGF podem provocar disfunção miocárdica. Felizmente, aproximadamente metade dessas pacientes recupera espontaneamente a função normal.

- A *sobrecarga de ferro* no coração pode resultar de hemocromatose hereditária (Cap. 16) ou de várias transfusões sanguíneas. A sobrecarga de ferro também pode causar cardiomiopatia restritiva em razão da fibrose intersticial, mas a CMD é a manifestação mais comum; pode ser atribuída à interferência em sistemas enzimáticos que dependem do metal ou à lesão causada pela produção mediada pelo ferro de espécies reativas do oxigênio.

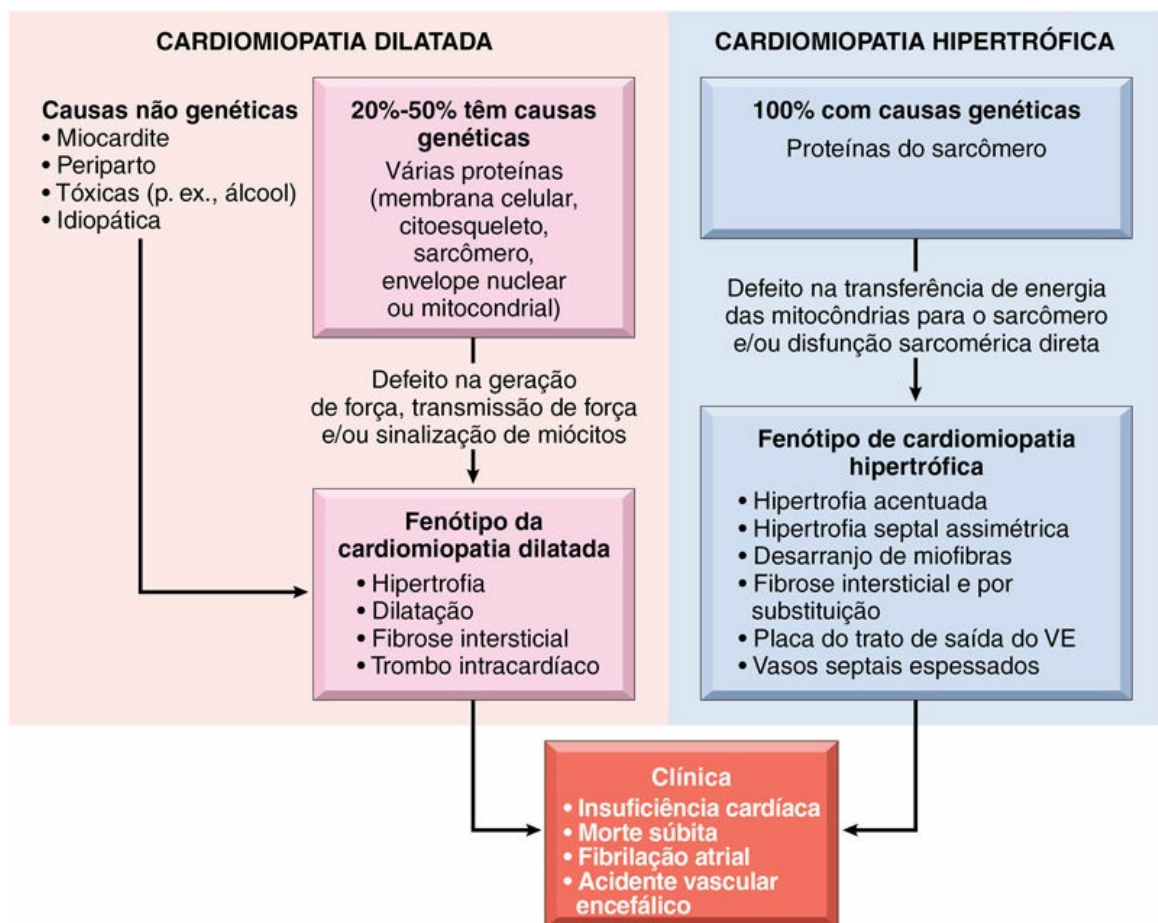



FIGURA 11.24 Causas e consequências da cardiomiopatia dilatada e hipertrófica. Uma fração significativa das cardiomiopatias dilatadas — e praticamente todas as cardiomiopatias hipertróficas — tem origem genética. As cardiomiopatias dilatadas podem ser causadas por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mutações em proteínas do citoesqueleto, dos sarcômeros, do envoltório nuclear ou das mitocôndrias; as cardiomiopatias hipertróficas geralmente são causadas por mutações em proteínas sarcoméricas. Embora difiram na causa e na morfologia, as duas formas de cardiomiopatias apresentam características clínicas comuns. *VE*, ventrículo esquerdo.

Morfologia

Na CMD, o coração está caracteristicamente aumentado (seu peso é 2-3 vezes o normal) e **flácido**, com todas as câmaras dilatadas (Fig. 11.25). Por causa do adelgaçamento das paredes que acompanha a dilatação, a espessura ventricular pode estar menor, igual ou maior que o normal. Os **trombos murais** também são frequentes e podem ser uma fonte de tromboêmbolos. Por definição, as lesões valvares e vasculares que podem causar secundariamente uma dilatação cardíaca (p. ex., a doença arterial coronariana aterosclerótica) estão ausentes.

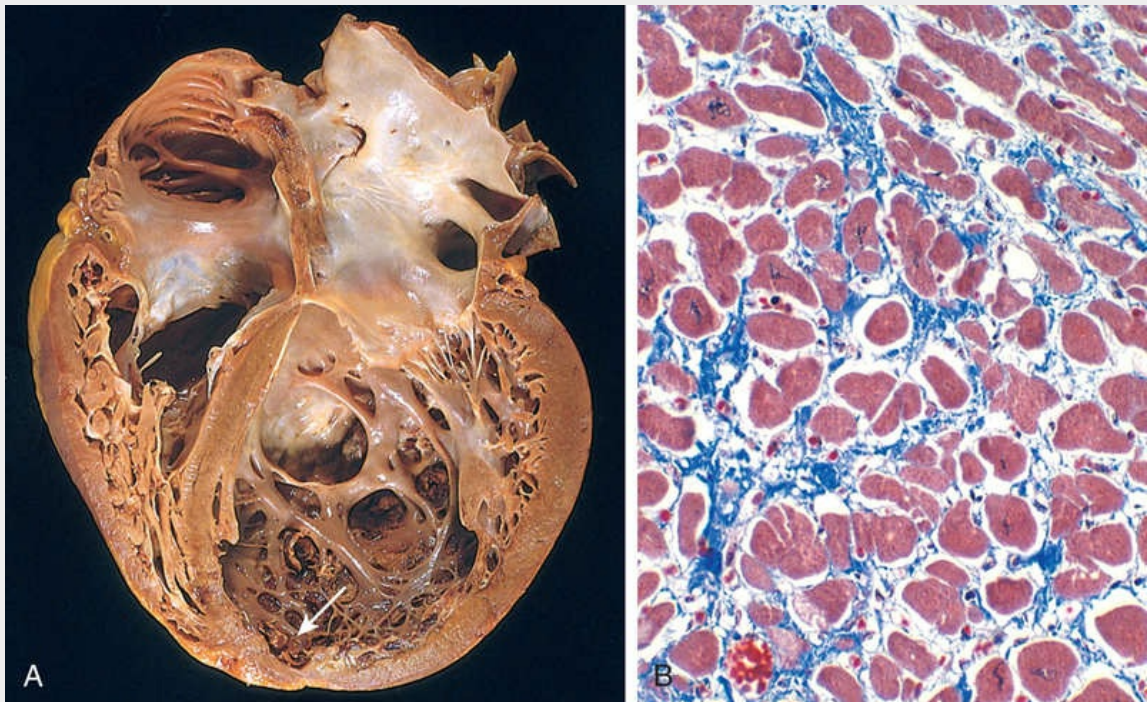



FIGURA 11.25 Cardiomiopatia dilatada (CMD). (A) A dilatação e a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hipertrofia das quatro câmaras são evidentes. Um pequeno trombo mural pode ser observado no ápice do ventrículo esquerdo (*seta*). (B) Imagem histopatológica inespecífica da CMD típica, com hipertrofia dos miócitos e fibrose intersticial. (O colágeno está corado de *azul* nesta preparação por coloração com tricromo de Masson.)

As alterações histológicas características da CMD são inespecíficas. A maioria dos miócitos exibe **hipertrofia** com núcleos aumentados, mas muitos estão mais delgados e estirados, e são irregulares. Há também fibrose intersticial e endocárdica de graus variáveis, com áreas dispersas de fibrose de substituição; esta última indica necrose isquêmica prévia de miócitos causada por hipoperfusão, ou podem ser indicativos de uma miocardite anterior "desaparecida".

Na CMD secundária à sobrecarga de ferro, há um acúmulo acentuado de hemossiderina intramiocárdica, que é demonstrado pela coloração com azul da Prússia.

Características Clínicas

O problema fundamental da CMD é a contração ineficaz. Assim, no estágio final da doença, a fração de ejeção cardíaca normalmente é inferior a 25% (o normal é 50% a 65%). A regurgitação mitral secundária e os ritmos cardíacos anormais são comuns, e pode ocorrer o desprendimento de êmbolos de trombos intracardíacos (murais). A CMD é diagnosticada com mais frequência entre os 20 e 50 anos de idade. Normalmente se manifesta por meio de sinais de ICC lentamente progressiva, que inclui dispneia, cansaço fácil e baixa capacidade para realização de esforços físicos. Metade dos pacientes morre dentro de dois anos e apenas 25% sobrevivem mais de cinco anos; a morte geralmente se deve à insuficiência cardíaca progressiva ou a uma arritmia. O transplante de coração é o único tratamento definitivo. Contudo, o implante de dispositivos de assistência ventricular de longa duração está sendo cada vez mais realizado e, em alguns pacientes, a assistência mecânica pode produzir regressão duradoura da disfunção cardíaca.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito

A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) é um distúrbio autossômico dominante que se manifesta classicamente como insuficiência cardíaca direita e distúrbios do ritmo que podem provocar morte súbita cardíaca. Sua prevalência na população adulta, em geral, é próxima de 1 em 5.000, como indica um estudo da Itália. Uma prevalência similar é provável nos Estados Unidos, onde parece estar sub-relatada. Quase 10% dos casos de óbitos súbitos em atletas foram atribuídos a essa entidade. Quanto à morfologia, a parede do ventrículo direito está intensamente adelgaçada por causa da substituição de miócitos por infiltração gordurosa maciça e quantidades menores de fibrose (Fig. 11.26). Muitas das mutações que a causam envolvem genes que codificam proteínas das junções desmossômicas do disco intercalar (p. ex., placoglobina), bem como proteínas que interagem com o desmossomo (p. ex., a desmina dos filamentos intermediários). Acredita-se que a morte dos miócitos seja causada pelo desprendimento do desmossomo, particularmente durante o exercício extenuante.

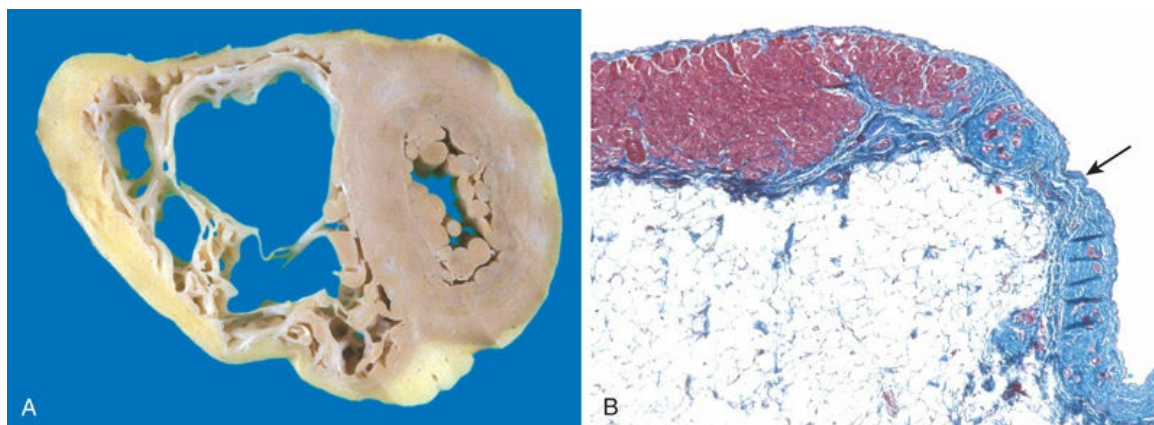



FIGURA 11.26 Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito. (A) O ventrículo direito está marcadamente dilatado com substituição focal, quase transmural, da parede livre por tecido adiposo e fibrose. O ventrículo esquerdo apresenta um aspecto macroscopicamente normal nesse coração; em alguns casos, ele pode estar envolvido (embora em menor grau). (B) O miocárdio do ventrículo direito (*vermelho*) exibe

******ebook converter DEMO Watermarks*******

substituição focal por tecido conjuntivo fibroso (*azul*, *seta*) e gordura (coloração pelo tricrômico de Masson).

Cardiomiopatia Hipertrófica

A cardiomiopatia hipertrófica (CMH) é caracterizada por hipertrofia do miocárdio, enchimento diastólico insuficiente e — em um terço dos casos — obstrução do fluxo de saída ventricular. O coração está pesado e hipercontrátil, e suas paredes estão espessadas, um quadro que contrasta bastante com o coração flácido e pouco contrátil da CMD. Na CMH, a função sistólica geralmente está preservada, mas o miocárdio não relaxa e, portanto, apresenta disfunção diastólica primária. A CMH precisa ser distinguida clinicamente dos distúrbios que causam endurecimento ventricular (p. ex., deposição de amiloide) e hipertrofia ventricular (p. ex., estenose aórtica e hipertensão).

Patogenia

A maior parte dos casos de CMH é causada por mutações de sentido trocado (*missense*) em um dos vários genes que codificam as proteínas do aparelho contrátil. Na maioria dos pacientes, o padrão de transmissão é autossômico dominante, com expressão variável. Embora tenham sido identificadas mais de 400 mutações causadoras da doença em nove genes diferentes, todas têm uma característica comum: afetam as proteínas do sarcômero e aumentam a função do miofilamento. Isto resulta em hipercontratibilidade do miocárdio, aumentando o consumo de energia e instalando um balanço energético líquido negativo. Das várias proteínas saroméricas, a cadeia pesada da β-miosina é a mais frequentemente envolvida, seguida pela proteína C de ligação à miosina e pela troponina T. As mutações desses três genes são responsáveis por 70% a 80% de todos os casos de CMH.

Alguns dos genes com mutação na CMH também exibem mutação na CMD (p. ex., β-miosina), porém na CMD as mutações (alélicas) reduzem a função motora, ao contrário do ganho de função na CMH.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

A CMH é caracterizada por hipertrofia maciça do miocárdio sem dilatação ventricular (Fig. 11.27A). Classicamente, há um espessamento desproporcional do septo ventricular em relação à parede livre do ventrículo esquerdo (é a chamada ***hipertrofia septal assimétrica***); no entanto, em cerca de 10% dos casos de CMH, há hipertrofia concêntrica. Em corte longitudinal, observa-se que a cavidade ventricular perdeu sua forma arredondada a ovoide habitual e está comprimida, com forma "semelhante a uma banana". O folheto mitral anterior da valva atrioventricular esquerda entra em contato com o septo durante a sístole ventricular, produzindo uma placa no endocárdio da via de saída do ventrículo esquerdo e um espessamento na valva atrioventricular esquerda; essas alterações se correlacionam com a obstrução funcional da via de saída do ventrículo esquerdo devido ao movimento sistólico anterior da valva atrioventricular esquerda.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

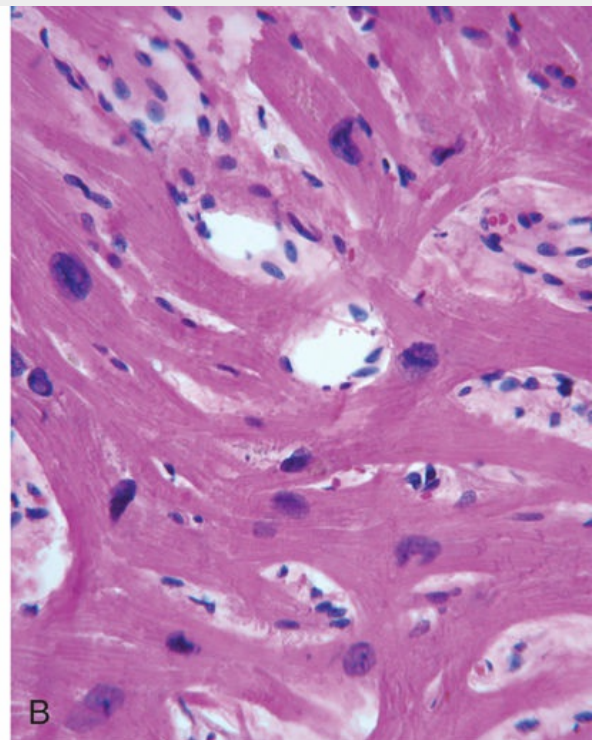
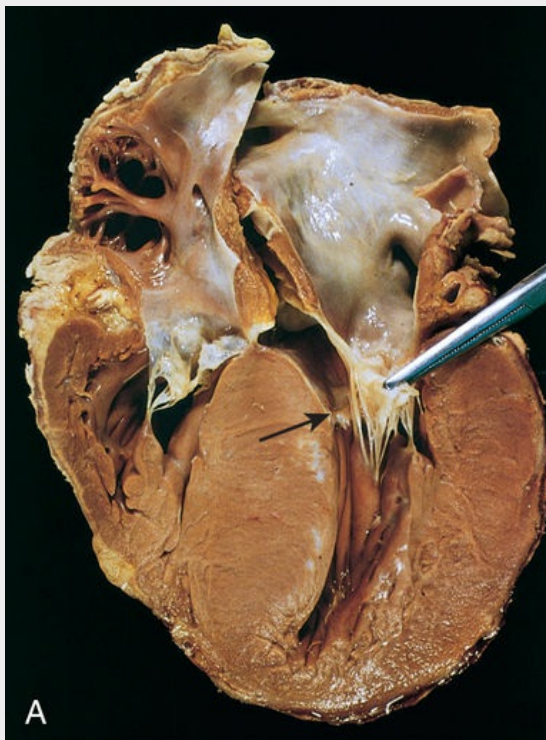



FIGURA 11.27 Cardiomiopatia hipertrófica com hipertrofia septal assimétrica. (A) O músculo septal projeta-se para dentro da via de saída do ventrículo esquerdo, deixando o lúmen ventricular "em forma de banana", e o átrio esquerdo está aumentado. A válvula anterior da valva atrioventricular esquerda (mitral) foi removida do septo para exibir uma placa endocárdica fibrosa (*seta*) (ver o texto). (B) Aparência histopatológica revelando desarranjo, hipertrofia extrema e ramificação característica dos miócitos, bem como a fibrose intersticial.

As características histológicas distintivas da CMH são a hipertrofia acentuada dos miócitos, o **desarranjo aleatório dos miócitos** (e das miofibras) e a fibrose intersticial (Fig. 11.27B).

Características Clínicas

Embora a CMH possa surgir em qualquer idade, ela normalmente se manifesta durante o estirão de crescimento pós-puberal. Os sintomas clínicos podem ser mais bem compreendidos no contexto das anomalias funcionais. Ela é caracterizada pela hipertrofia maciça do ventrículo esquerdo que, paradoxalmente, fornece volume sistólico acentuadamente reduzido. Essa condição ocorre como consequência do enchimento diastólico deficiente e da redução global do tamanho da câmara. Além disso, aproximadamente 25% dos pacientes apresentam obstrução dinâmica ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo provocada pela válvula anterior da valva atrioventricular esquerda. O débito cardíaco reduzido e o aumento secundário da pressão venosa pulmonar provocam dispneia nos esforços físicos e *sopro sistólico de ejeção áspero*. Uma combinação entre hipertrofia maciça com aumento das pressões no ventrículo esquerdo e artérias intramurais comprometidas leva com frequência à isquemia do miocárdio (com angina), mesmo na ausência de doença arterial coronariana concomitante. Os principais problemas clínicos incluem fibrilação atrial com formação de trombos murais, fibrilação ventricular levando a morte súbita cardíaca, endocardite infecciosa da valva atrioventricular esquerda e ICC. A maioria dos pacientes melhora com um tratamento que estimula o relaxamento do ventrículo; a excisão cirúrgica parcial ou o infarto do músculo septal

******ebook converter DEMO Watermarks*******

induzido pelo álcool controlado também podem aliviar a obstrução da via de saída. Conforme mencionado previamente, a CMH é uma causa importante de morte súbita cardíaca. Em quase um terço dos casos de morte súbita cardíaca de atletas com menos de 35 anos, a causa subjacente é a CMH.

Cardiomiopatia Restritiva

A cardiomiopatia restritiva é caracterizada por diminuição primária da complacência ventricular, que causa enchimento ventricular deficiente durante a diástole (resumindo, a parede está *mais dura*). A cardiomiopatia restritiva pode ser idiopática ou estar associada a doenças sistêmicas que também afetam o miocárdio como, por exemplo, a fibrose por radiação, a amiloidose, a sarcoidose ou os produtos de erros inatos do metabolismo.

As três formas de cardiomiopatia restritiva merecem um breve comentário:

- A *amiloidose* é causada pela deposição de proteínas extracelulares com tendência a formar folhas β-pregueadas insolúveis (Cap. 5). A amiloidose cardíaca pode ocorrer junto com a amiloidose sistêmica (p. ex., no mieloma múltiplo) ou pode estar predominantemente limitada ao coração (p. ex., na amiloidose cardíaca senil). Neste último caso, a deposição de formas normais (ou mutantes) de transtiretina (uma proteína circulante sintetizada pelo fígado que transporta tiroxina e retinol) no coração de pacientes idosos causa cardiomiopatia restritiva. Dos afro-americanos, 4% são portadores de uma mutação específica da transtiretina que faz com que essa população corra um risco quatro vezes maior de desenvolver amiloidose cardíaca. Além de se depositar como amiloide, as cadeias leves de imunoglobulina amiloide tipo AL também são diretamente cardiotóxicas e podem induzir disfunção miocárdica.
- A *fibrose endomiocárdica* é essencialmente uma doença de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

crianças e adultos jovens da África e de outras áreas tropicais. É caracterizada por fibrose difusa densa do endocárdio e subendocárdio ventriculares, que com frequência envolve as valvas atrioventriculares direita e esquerda. O tecido fibroso diminui acentuadamente o volume e a complacência das câmaras afetadas e, como consequência, produz uma fisiologia restritiva. A fibrose endomiocárdica foi vinculada a deficiências nutricionais e/ou à inflamação relacionada com infecções helmínticas (p. ex., hipereosinofilia); em todo o mundo, ela é a forma mais comum de cardiomiopatia restritiva.

- A *endomiocardite de Loeffler* também exibe fibrose endocárdica, normalmente associada à formação de grandes trombos murais. Não há preferência geográfica ou populacional. É caracterizada por hipereosinofilia periférica e por infiltrados eosinofílicos teciduais; a liberação do conteúdo dos grânulos dos eosinófilos, sobretudo da proteína básica principal, provavelmente provoca necrose endocárdica e miocárdica, seguida de cicatrização, cobertura do endocárdio pelo trombo e, por último, organização do trombo. Vale destacar que alguns pacientes apresentam uma neoplasia mieloproliferativa hipereosinofílica devido a um rearranjo de genes que resultam na expressão de tirosina cinases constitutivamente ativas (Cap. 12). O tratamento desses pacientes com inibidores da tirosina cinase pode levar à remissão hematológica e à reversão das lesões endomiocárdicas.

Morfologia

Na cardiomiopatia restritiva, os ventrículos apresentam tamanho próximo ao normal ou ligeiramente aumentados, as cavidades não estão dilatadas e o miocárdio está enrijecido. Entretanto, os dois átrios geralmente estão dilatados em decorrência do enchimento ventricular deficiente e das sobrecargas de pressão. O exame microscópico revela graus variáveis de fibrose intersticial. Embora

******ebook converter DEMO Watermarks*******

os achados morfológicos macroscópicos sejam similares entre as cardiomiopatias restritivas de diferentes causas, a biópsia do endomiocárdio com frequência pode revelar a etiologia específica.

Miocardite

A miocardite engloba um grupo diversificado de entidades clínicas nas quais os agentes infecciosos e/ou os processos inflamatórios têm como alvo o miocárdio. É importante distinguir a miocardite de condições como a DIC, nas quais o processo inflamatório é uma consequência de alguma outra causa de lesão miocárdica.

Patogenia

Nos Estados Unidos, as infecções virais são a causa mais comum de miocardite, com os coxsackievírus A e B e outros enterovírus sendo os responsáveis pela maioria dos casos. O citomegalovírus (CMV), o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da influenza e outros vírus são os patógenos menos comuns. Os agentes agressores, às vezes, podem ser identificados por exames sorológicos que mostram títulos elevados de anticorpos ou pelas técnicas de diagnóstico molecular usando tecidos infectados. Enquanto alguns vírus causam mortalidade celular direta, na maioria dos casos a lesão resulta de uma resposta imune dirigida diretamente contra células infectadas por vírus; esse processo é análogo ao dano infligido pelas células T específicas para vírus nas células hepáticas infectadas pelo vírus da hepatite (Cap. 16). Em alguns casos, os vírus desencadeiam uma reação contra proteínas que reagem de forma cruzada, como a cadeia pesada da miosina.

As causas infecciosas não virais de miocardite abrangem todo o espectro do mundo microbiano. O protozoário *Trypanosoma cruzi* é o agente da doença de Chagas. Embora incomum no hemisfério norte, a doença de Chagas afeta até metade da população das áreas endêmicas da América do Sul, e a maioria dos pacientes exibe comprometimento do miocárdio. Cerca de 10% dos pacientes morrem durante um ataque agudo; outros conseguem entrar em uma fase crônica mediada pelo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sistema imune e desenvolver sinais progressivos de ICC e arritmia 10-20 anos mais tarde. *Toxoplasma gondii* (cujos vetores mais comuns são os gatos domésticos) também pode causar miocardite, principalmente nas pessoas imunocomprometidas. A triquinose é a doença helmíntica mais comum que apresenta envolvimento cardíaco.

A miocardite ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes com doença de Lyme, uma enfermidade sistêmica causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (Cap. 9). A miocardite de Lyme manifesta-se principalmente como doença autolimitada do sistema de condução, e os doentes com frequência precisam temporariamente de um marca-passo.

As causas não infecciosas de miocardite incluem lesões associadas a doenças sistêmicas de origem imune, como o lúpus eritematoso sistêmico e a polimiosite. As reações de hipersensibilidade a fármacos afetando o coração (miocardite por hipersensibilidade) também podem ocorrer após a exposição a qualquer um de uma grande gama de agentes; essas reações normalmente são benignas e apenas em raras circunstâncias levam à ICC ou à morte súbita.

Morfologia

Na miocardite aguda, o coração pode parecer normal ou dilatado; nos estágios avançados, o miocárdio normalmente está flácido e com frequência apresentando difusas áreas pálidas e hemorrágicas. Trombos murais podem estar presentes.

No exame microscópico, a miocardite é caracterizada por edema, infiltrados inflamatórios intersticiais e miócitos lesados (Fig. 11.28). O achado mais comum é o encontro de infiltrado linfocítico difuso (Fig. 11.28A), embora o envolvimento inflamatório seja com frequência focal e pode não ser detectado em uma biópsia do endomiocárdio. Se o paciente sobreviver à fase aguda da miocardite, as lesões podem desaparecer sem deixar sequelas significativas ou podem sofrer fibrose progressiva.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

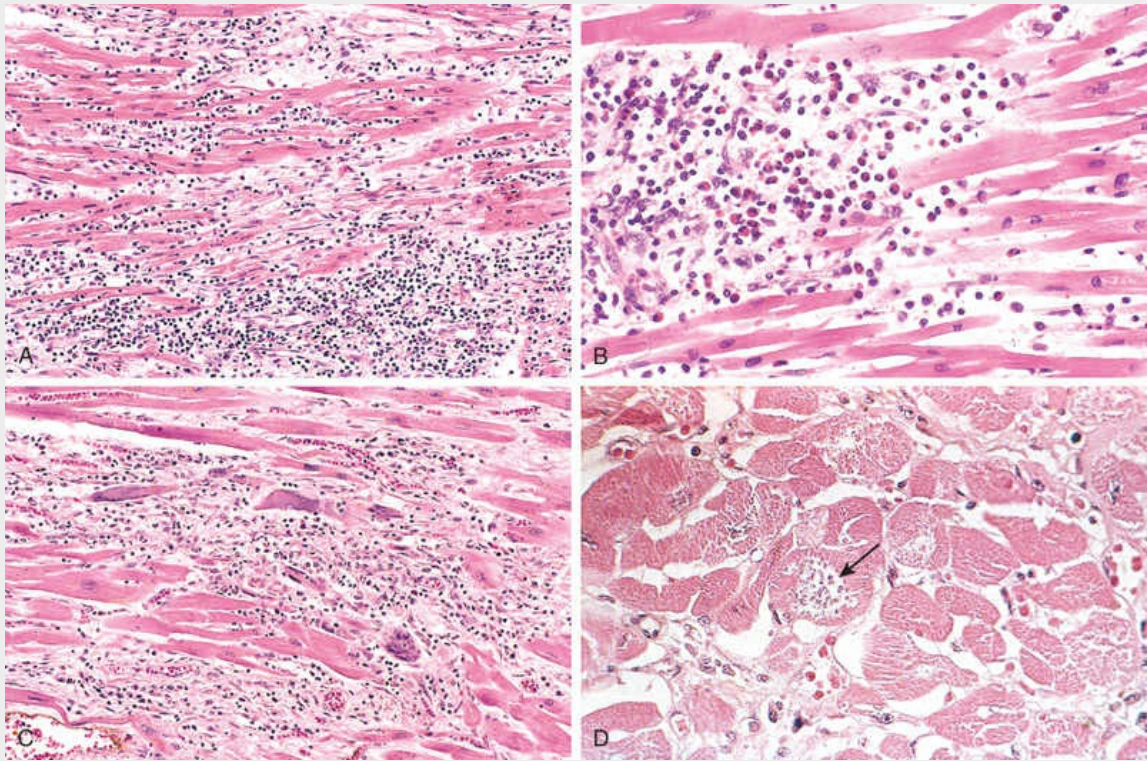



FIGURA 11.28 Miocardite. (A) Miocardite linfocítica, com edema e lesão de miócitos associada. (B) Miocardite de hipersensibilidade, caracterizada por infiltrados inflamatórios ricos em eosinófilos perivasculares. (C) Miocardite de células gigantes, com infiltrados de linfócitos e macrófagos, dano extenso de miócitos e células gigantes multinucleadas. (D) Miocardite de Chagas. Uma miofibra distendia com tripanossomas (*seta*) está presente, juntamente com inflamação mononuclear e necrose de miofibras.

Na **miocardite por hipersensibilidade**, os infiltrados intersticiais e perivasculares são compostos de linfócitos, macrófagos e de grande quantidade de eosinófilos (Fig. 11.28B). A **miocardite de células gigantes** é uma entidade morfológica distinta caracterizada por infiltrados disseminados de células inflamatórias, os quais contêm células gigantes multinucleadas (formadas pela fusão de macrófagos). A miocardite de células gigantes provavelmente representa o extremo agressivo do espectro da miocardite linfocítica; nesses casos, observa-se pelo menos necrose focal, com frequência extensa (Fig. 11.28C). Essa variante tem prognóstico desfavorável.

A **miocardite causada pela doença de Chagas** é caracterizada pela invasão de miofibras dispersas por tripanossomas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

acompanhada de infiltrado inflamatório de neutrófilos, linfócitos, macrófagos e esporádicos eosinófilos (Fig. 11.28D).

Características Clínicas

O espectro clínico da miocardite é amplo; em um extremo, a doença é assintomática e os pacientes se recuperam sem sequelas. No outro extremo, há o início precipitado de insuficiência cardíaca ou arritmias, ocasionalmente com morte. Entre estes extremos, estão os vários níveis de envolvimento associados a diversos sinais e sintomas, incluindo fadiga, dispneia, palpitações, dor e febre. As características clínicas da miocardite podem imitar as do IM agudo. A progressão clínica da miocardite ao CMD ocasionalmente é observada.

Outras Causas de Doença do Miocárdio

Fármacos Cardiotóxicos

As complicações cardíacas da terapia do câncer são um problema clínico importante. A cardiotoxicidade pode estar associada aos agentes quimioterápicos convencionais, fármacos com alvo específico como os inibidores da tirosina cinase e certas formas de imunoterapia (p. ex., bloqueio imune do ponto de checagem do câncer). As antraciclinas doxorrubicina e daunorrubicina são os agentes quimioterápicos mais frequentemente associados à lesão miocárdica tóxica, que muitas vezes assume a forma de cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca. A toxicidade da antraciclina é dependente da dose (a cardiotoxicidade torna-se progressivamente mais frequente acima da dose total de 500 mg/m^2) e é atribuída principalmente à peroxidação de lipídeos nas membranas dos miócitos.

Muitos outros agentes, como o lítio, as fenotiazinas e a cloroquina, foram associados à lesão do miocárdio e às vezes à morte súbita. Os achados comuns em corações lesados por muitos desses produtos químicos e medicamentos (incluindo a exotoxina da difteria e a doxorrubicina) são edema de miofibras, vacuolização citoplasmática e alterações gordurosas. A interrupção desses agentes pode levar a uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

resolução completa, sem sequelas aparentes. Às vezes, porém, um dano mais extenso produz necrose dos miócitos e causa cardiomiopatia dilatada.

Catecolaminas

Os focos de necrose miocárdica com bandas de contração, muitas vezes associadas a um infiltrado inflamatório mononuclear esparso (principalmente macrófagos), podem ocorrer em indivíduos com feocromocitoma, um tumor que sintetiza catecolaminas (Cap. 20). Alterações semelhantes podem ocorrer com uma variedade de agentes — endógenos ou exógenos — sob a denominação "efeito de catecolamina". Estes incluem a cocaína, altas doses de efedrina (um agente adrenérgico presente em muitas formulações para resfriado e alergia), intensa estimulação autônoma secundária a lesões intracranianas ou agentes vasopressores como a dopamina. O mecanismo da cardiotoxicidade da catecolamina é incerto, mas parece estar relacionado com a toxicidade direta das catecolaminas nos cardiomiócitos por meio da sobrecarga de cálcio ou vasoconstrição em face de uma frequência cardíaca aumentada. O infiltrado de células mononucleares provavelmente é uma reação aos focos microscópicos de morte celular dos miócitos.

Resumo

Cardiomiopatias e miocardite

- *Cardiomiopatia* é uma doença intrínseca do músculo cardíaco; pode haver causas específicas, ou pode ser idiopática.
- As três categorias fisiopatológicas gerais da cardiomiopatia são: *dilatada* (responsável por 90% dos casos), *hipertrófica* e *restritiva* (menos comum).
- CDM resulta em disfunção sistólica (contrátil). As causas incluem miocardite, exposição a agentes tóxicos (p. ex., álcool) e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gravidez. Em 20% a 50% dos casos, a doença é causada por mutações que afetam proteínas do citoesqueleto.

- CMH causa disfunção diastólica (relaxamento). Praticamente todos os casos ocorrem em função de mutações autossômicas dominantes nas proteínas que compõem o aparelho contrátil, em particular a cadeia pesada de β-miosina.
- A cardiomiopatia restritiva torna o miocárdio endurecido e não complacente; pode ocorrer devido a deposições (p. ex., amiloide), aumento da fibrose intersticial (por exemplo, devido à radiação) ou cicatrização endomiocárdica.a
- A cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito é um distúrbio autossômico dominante do músculo cardíaco que se manifesta com insuficiência cardíaca direita e distúrbios do ritmo que podem causar morte cardíaca súbita em atletas.
- A miocardite consiste na lesão inflamatória do miocárdio resultante de infecções ou de reações imunes. Os coxsackievírus A e B são os patógenos mais comuns nos Estados Unidos. Clinicamente, a miocardite pode ser assintomática, dar origem a uma insuficiência cardíaca aguda ou evoluir para CMD.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença pericárdica

As lesões pericárdicas estão tipicamente associadas a processos patológicos localizados em outra parte do coração ou nas estruturas circunjacentes, ou que são secundárias a um distúrbio sistêmico. As desordens pericárdicas incluem derrames e condições inflamatórias, algumas vezes causando constrição fibrótica.

Derrame Pericárdico e Hemopericárdio

Normalmente, o saco pericárdico contém menos de 50 mL de um líquido fino e claro, cor de palha. Em várias circunstâncias, o saco pericárdico pode estar distendido devido ao acúmulo de fluido seroso (*derrame pericárdico*), sangue (*hemopericárdio*) ou pus (*pericardite purulenta*).

Os derrames pericárdicos e suas causas incluem:

- *Seroso*: insuficiência cardíaca congestiva, hipoalbuminemia de qualquer causa.
- *Sorossanguíneo*: trauma torácico brusco, tumores malignos, ruptura do IM ou dissecção aórtica.
- *Quiloso*: obstrução linfática mediastinal.

À medida que há aumento cardíaco ou acúmulo de fluido, o pericárdio tem tempo para dilatar. Isso permite que os derrames pericárdicos crônicos se tornem bastante grandes sem interferir na função cardíaca. Assim, nos derrames crônicos com menos de 500 mL de volume, o único significado clínico é um alargamento globular característico da sombra do coração na radiografia torácica. Em contraste, o desenvolvimento rápido de coleções de fluidos de até 200 a 300 mL (p. ex., devido ao hemopericárdio causado por uma ruptura de IM ou uma dissecção aórtica) pode produzir uma compressão clinicamente devastadora nas paredes finas dos átrios e veia cava ou nos próprios ventrículos; o enchimento cardíaco, portanto, fica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

restringido, produzindo um *tamponamento cardíaco* potencialmente fatal.

Pericardite

A pericardite primária é incomum. Quase sempre resulta de uma infecção viral (normalmente acompanhada de miocardite), embora bactérias, fungos ou parasitas também possam estar envolvidos. Na maioria dos casos, a pericardite é secundária ao IM agudo, à cirurgia cardíaca (denominada síndrome de Dressler), à radiação do mediastino ou a doenças que envolvem outras estruturas torácicas (p. ex., pneumonia ou pleurite). A *uremia* é o distúrbio sistêmico mais comum associado à pericardite. As causas secundárias menos comuns incluem febre reumática, lúpus eritematoso sistêmico e tumores malignos metastáticos. A pericardite pode (1) causar complicações hemodinâmicas imediatas, se produzir um derrame grande (que provoca *tamponamento* cardíaco), (2) desaparecer sem deixar sequelas importantes ou (3) progredir para um processo fibrosante crônico.

Características Clínicas

Classicamente, a pericardite manifesta-se como dor torácica atípica (não relacionada com esforços e que piora no repouso) e atrito com a caixa torácica intenso. Quando associada a acúmulo significativo de líquido, a pericardite aguda pode causar *tamponamento* cardíaco, que leva ao declínio do débito cardíaco e consequente choque. A pericardite constritiva crônica produz uma combinação de distensão venosa do lado direito e baixo débito cardíaco, um quadro clínico similar ao observado na cardiomiopatia restritiva.

Morfologia

Nos pacientes com pericardite aguda viral ou uremia, o exsudato normalmente é fibrinoso e de aspecto irregular, de aparência felpuda na superfície do pericárdio (a chamada pericardite em "pão com manteiga"). Na pericardite aguda bacteriana, o exsudato é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fibrinopurulento (supurativo) e, com frequência, há áreas de pus evidente (Fig. 11.29); a pericardite tuberculosa pode exibir áreas de caseificação. A pericardite devido a um tumor maligno com frequência está associada a um exsudato fibrinoso felpudo e abundante e a um derrame sanguinolento; as metástases podem ser observadas macroscopicamente como excrescências irregulares ou serem indistinguíveis, especialmente no paciente com leucemia. Na maioria dos casos, a pericardite fibrinosa ou fibrinopurulenta aguda desaparece sem deixar sequelas. Contudo, quando há supuração ou caseificação extensa, a cicatrização pode levar à fibrose (pericardite crônica).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 11.29 Pericardite supurativa aguda (purulenta, exsudativa), causada pela extensão de uma pneumonia.

A **pericardite crônica** pode estar associada a aderências delicadas ou a cicatrizes fibróticas densas que obliteram o espaço pericárdico. Em casos extremos, o coração fica totalmente envolvido por fibrose densa que não consegue se expandir normalmente durante a diástole — o que causa a chamada **pericardite constritiva**.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores cardíacos

Neoplasias Primárias

Os tumores cardíacos primários são incomuns; além disso, felizmente, a maioria também é benigna. Os cinco tumores mais comuns não apresentam potencial maligno e representam 80% a 90% de todos os tumores primários do coração. Por ordem decrescente de frequência estão os mixomas, os fibromas, os lipomas, os fibroelastomas papilares e os rabdomiomas. Os angiossarcomas constituem o tumor *maligno* primário cardíaco mais comum. Somente os mixomas e os rabdomiomas merecem mais menção aqui.

Os *mixomas* são os tumores primários cardíacos mais comuns em adultos (Fig. 11.30). Aproximadamente 90% desses tumores são atriais, e 80% deles afetam o átrio esquerdo.

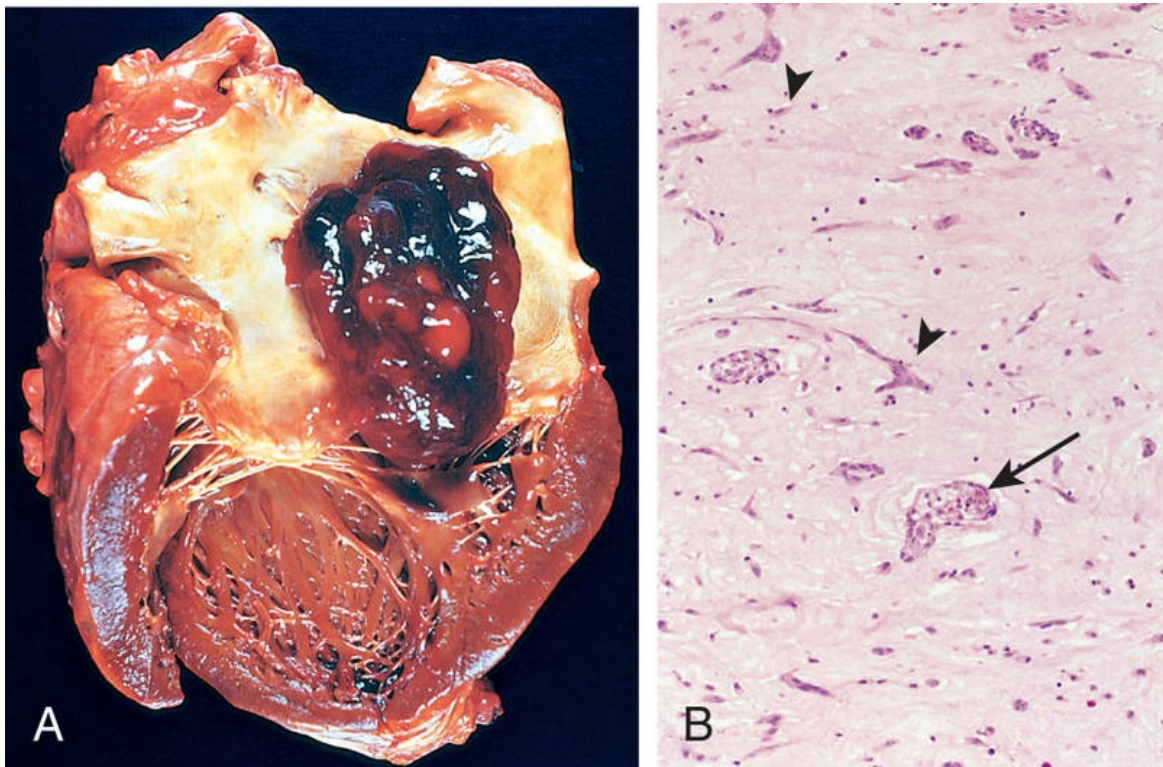



FIGURA 11.30 Mixoma atrial. (A) Uma grande lesão pedunculada origina-se na região da fossa oval e estende-se para dentro do orifício

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da valva atrioventricular esquerda (mitral). (B) Abundante matriz extracelular amorfa contendo células mixomatosas multinucleadas dispersas (*pontas de setas*) em vários agrupamentos, incluindo formações vasculares anormais (*seta*).

Os *rabdomiomas* são os tumores primários cardíacos mais frequentes em bebês e crianças; geralmente são descobertos por causa da obstrução de uma valva ou do fluxo de saída. Os rabdomiomas cardíacos apresentam frequência alta nos pacientes com esclerose tuberosa causada por mutações nos genes supressores de tumor *TSC1* ou *TSC2*; a perda da atividade das proteínas TSC-1 e TSC-2 leva à multiplicação excessiva dos miócitos. Como regridem espontaneamente (por razões desconhecidas), os rabdomiomas são considerados hamartomas, e não neoplasias verdadeiras. Contudo, nem todos os rabdomiomas cardíacos que ocorrem em pacientes com esclerose tuberosa são clonais.

Morfologia

Os **mixomas** são quase sempre únicos e classicamente surgem na região da fossa oval (septo atrial). Podem ser massas pequenas (menos de 1 cm de diâmetro) ou grandes (de até 10 cm), sésseis ou pedunculadas (Fig. 11.30A); quase sempre se manifestam como lesões moles, translúcidas e vilosas, com aspecto gelatinoso. As formas pedunculadas frequentemente são móveis o suficiente para oscilar através das valvas atrioventriculares direita ou esquerda durante a sístole, causando obstrução intermitente ou exercendo um efeito de “bola de guindaste de demolição” que danifica as válvulas das valvas.

No exame histopatológico, os mixomas são compostos por células mixomatosas estreladas e com frequência multinucleadas (normalmente com núcleos hipercromáticos), misturadas a células apresentando diferenciação endotelial, muscular lisa e/ou fibroblástica; todos esses tipos celulares se originam da diferenciação das células mesenquimais totipotentes do tumor. Essas células estão mergulhadas em grande quantidade de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

substância fundamental, composta de mucopolissacarídeos ácidos (Fig. 11.30B). É comum a presença de hemorragia, trombo mal organizado e inflamação constituída por células mononucleares.

Os **rabdomiomas** são massas cinza-esbranquiçadas com até vários centímetros de diâmetro que se projetam para dentro das câmaras ventriculares. O exame histopatológico mostra uma população mista de células; contudo, as células mais características são grandes, arredondadas ou poligonais e contêm numerosos vacúolos repletos de glicogênio separados por faixas de citoplasma que se estendem da membrana plasmática até o núcleo localizado no centro; são as chamadas células "em aranha".

Características Clínicas

As principais manifestações clínicas dos mixomas são decorrentes da obstrução valvar (tipo valva em bola), da formação de êmbolos ou de uma síndrome de sinais e sintomas constitucionais que incluem febre e mal-estar. Essa síndrome é causada pela síntese de citocina interleucina 6 pelas células tumorais, um mediador importante da resposta de fase aguda. A ecocardiografia é o exame diagnóstico de escolha e a ressecção cirúrgica é quase sempre curativa.

Efeitos Cardíacos de Neoplasias Não Cardíacas

Com a sobrevivência melhorada do paciente em decorrência dos avanços diagnósticos e terapêuticos, os efeitos cardiovasculares significativos dos efeitos de neoplasias não cardíacas e a sua terapia são cada vez mais encontrados (Tabela 11.6). As consequências patológicas incluem metástases tumorais diretas ou infiltração, efeitos de mediadores circulantes e complicações terapêuticas.

Tabela 11.6

Efeitos Cardiovasculares de Neoplasias Não Cardíacas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Consequências Diretas do Tumor

Metástases pericárdicas e miocárdicas

Obstrução de grande vaso

Embolia de tumor pulmonar

Consequências Indiretas do Tumor (Complicações de Mediadores Circulantes)

Endocardite trombótica não bacteriana

Doença carcinoide cardíaca

Cardiopatia associada ao feocromocitoma

Amiloidose associada ao mieloma

Efeitos da Terapia Tumoral

Quimioterapia

Radioterapia

Modificado de Schoen FJ, et al: Cardiac effects of non-cardiac neoplasms, *Cardiol Clin* 2:657, 1984.

Os tumores metastáticos que mais frequentemente envolvem o coração são os carcinomas de pulmão e mama, os melanomas, as leucemias e os linfomas. As metástases podem atingir o coração e o pericárdio por extensão linfática retrógrada (carcinomas), por semeadura hematogênica (muitos tumores), por extensão contígua direta (carcinoma primário do pulmão, mama ou esôfago) ou por extensão venosa (tumores do rim ou fígado). Os sintomas clínicos são mais frequentemente associados à disseminação pericárdica, que pode causar derrames pericárdicos sintomáticos ou um efeito de massa suficiente para restringir o enchimento cardíaco. O carcinoma broncogênico ou o linfoma podem infiltrar o mediastino extensivamente, causando revestimento, compressão ou invasão da veia cava superior e obstrução ao fluxo sanguíneo da cabeça e das extremidades superiores (*síndrome da veia cava superior*). O carcinoma de células renais geralmente invade a veia renal e pode crescer como uma coluna tumoral contínua pela veia cava inferior e átrio direito, bloqueando o retorno venoso ao coração.

Os tumores não cardíacos também podem afetar indiretamente a função cardíaca, às vezes por meio de substâncias derivadas do tumor circulante. As consequências incluem a endocardite trombótica não bacteriana, a cardiopatia carcinoide, a lesão miocárdica associada ao feocromocitoma e a amiloidose do tipo AL associada ao mieloma.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As complicações da quimioterapia foram discutidas anteriormente neste capítulo. A radiação usada para tratar neoplasias de mama, pulmão ou mediastino pode causar pericardite, derrame pericárdico, fibrose miocárdica e distúrbios pericárdicos crônicos. Outros efeitos cardíacos da radioterapia incluem a doença arterial coronária acelerada e a fibrose endocárdica mural e valvar.

Doença Carcinoide Cardíaca

A síndrome carcinoide resulta de compostos bioativos como a serotonina liberada por tumores carcinoides (Cap. 15); as manifestações sistêmicas incluem rubor, diarreia, dermatite e broncoconstrição. A *doença carcinoide cardíaca* refere-se à manifestação cardíaca causada pelos compostos bioativos e ocorre em metade dos pacientes na qual a síndrome sistêmica se desenvolve. As lesões cardíacas normalmente não ocorrem até que haja uma carga metastática hepática maciça, pois o fígado normalmente inativa os mediadores circulantes antes que eles possam afetar o coração. Classicamente, o endocárdio e as valvas do lado direito do coração são as principais estruturas afetadas, pois são os primeiros tecidos cardíacos banhados pelos mediadores liberados pelos tumores carcinoides gastrointestinais. O lado esquerdo do coração recebe algum grau de proteção porque o leito vascular pulmonar degrada os mediadores. No entanto, as lesões carcinoides cardíacas esquerdas podem ocorrer quando há defeitos do septo atrial ou ventricular e fluxo da direita para a esquerda, ou podem surgir associadas aos tumores carcinoides pulmonares primários.

Patogenia

Os mediadores sintetizados pelos tumores carcinoides incluem a serotonina (5-hidroxitriptamina), a calicreína, a bradicinina, a histamina, as prostaglandinas e as taquicininas. Embora não esteja claro qual destes seja o causador, os níveis plasmáticos de serotonina e a excreção urinária do ácido 5-hidroxi-indolacético, metabólito da serotonina, correlacionam-se com a gravidade das lesões cardíacas direitas. As placas valvares na síndrome carcinoide também são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

semelhantes às lesões que ocorrem na administração de fenfluramina (um supressor de apetite) ou alcaloides do ergot (para enxaquecas); esses agentes afetam o metabolismo sistêmico da serotonina ou se ligam diretamente aos receptores de hidroxitriptamina nas valvas cardíacas.

Morfologia

As lesões cardiovasculares associadas à síndrome carcinoide são espessamentos distintivos, semelhantes à placa, cintilantes brancos, da íntima e nas superfícies endocárdicas das câmaras cardíacas e válvulas das valvas (Fig. 11.31). As lesões são compostas por células musculares lisas e fibras de colágeno esparsas instaladas em uma matriz rica em mucopolissacarídeos ácidos. As estruturas subjacentes estão intactas. Com o envolvimento do lado direito, os achados típicos são insuficiência da valva tricúspide e estenose pulmonar.

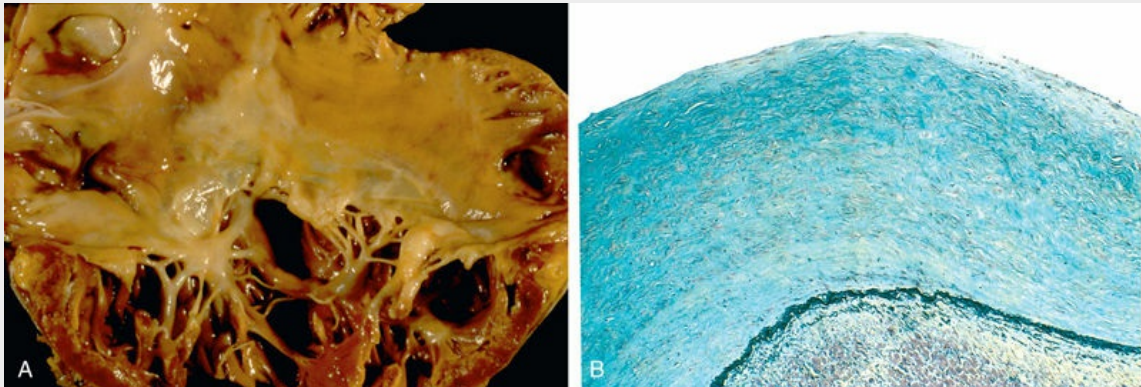



FIGURA 11.31 Doença carcinoide cardíaca. (A) Lesão fibrótica endocárdica característica (*cinza claro*) "cobrindo" o ventrículo direito e a valva tricúspide, estendendo-se para as cordas tendíneas. (B) Aparência microscópica do endocárdio espessado, que contém células musculares lisas e mucopolissacarídeos ácidos em abundância (azul-esverdeado pela coloração de Movat, que cora o tecido elástico endocárdico subjacente de preto).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Transplante cardíaco

Embora a implantação permanente do dispositivo de assistência ventricular seja cada vez mais uma opção utilizada para o tratamento das cardiomiopatias em estágio final, o transplante cardíaco continua sendo o tratamento de escolha para pacientes com insuficiência cardíaca intratável. Sem transplante, a insuficiência cardíaca em estágio final controlada clinicamente apresenta uma taxa de mortalidade de 50% em 1 ano, e menos de 10% dos pacientes sobrevivem 5 anos. Mais de 5.000 transplantes cardíacos são realizados anualmente em todo o mundo, principalmente para CMD e DIC.

As principais complicações do transplante cardíaco são a rejeição cardíaca aguda e a arteriopatia do aloenxerto. A imunossupressão necessária para a sobrevivência do aloenxerto também aumenta o risco de infecções oportunistas e determinadas doenças malignas (p. ex., linfoma associado ao vírus Epstein-Barr).

- A *rejeição* é caracterizada por inflamação linfocítica intersticial, lesão de miócitos e um padrão histológico semelhante ao observado na miocardite viral. Tanto células T como a resposta por anticorpos ao aloenxerto estão envolvidas na reação de rejeição.
- A *arteriopatia do aloenxerto* é a limitação mais importante a longo prazo do transplante cardíaco. É caracterizada por proliferação progressiva e tardia, difusamente estenosante, da camada íntima nas artérias coronárias causando lesão isquêmica.

Apesar destes problemas, as perspectivas para os receptores de transplantes geralmente são boas, com uma taxa de sobrevivência de 1 ano de 90%, e uma taxa de sobrevivência de 5 anos superior a 70%.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. *Clin Res Cardiol*. 2011;100:383. [Um excelente olhar sobre essa entidade e suas causas genéticas.]

Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature*. 2008;451:943. [Uma visão sucinta das relações entre desenvolvimento cardíaco e doença cardíaca congênita.]

Cerrone M, Priori SG. Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J*. 2011;32:2109. [Uma descrição bem organizada dos conhecidos distúrbios do canal iônico que causam morte cardíaca súbita.]

Cooper Jr LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360:1526. [Uma boa revisão da etiologia, patogenia e características clínicas.]

Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment – "something in the way it moves". *Neuroendocrinology*. 2015;101:263. [Uma boa revisão da fisiopatologia, diagnóstico e tratamento desta entidade.]

Guilherme L, Köhler KF, Kalil J. Rheumatic heart disease: mediation by complex immune events. *Adv Clin Chem*. 2011;53:31. [Uma discussão bem escrita e acadêmica sobre os mecanismos patogênicos relacionados com a doença cardíaca reumática.]

Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest*. 2013;123:92. [Uma boa discussão sobre os mecanismos e possíveis abordagens terapêuticas na lesão isquêmica-reperfusão.]

Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet*. 2014;383:1933. [Excelente revisão das alterações fisiopatológicas que ocorrem à medida que os corações isquêmicos desenvolvem insuficiência cardíaca congestiva.]

Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, et al. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:5. [Uma boa visão geral clinicamente orientada sobre os desenvolvimentos em microrganismos, diagnóstico e terapias para endocardite infecciosa.]

Huang JB, Liu YL, Sun PW, et al. Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19:e183. [Uma revisão abrangente dos genes e caminhos subjacentes à doença cardíaca congênita.]

Li C, Xu S, Gotlieb AI. The response to valve injury. *A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease, Cardiovasc Pathol*. 2011;20:183. [Uma boa visão geral dos conceitos patológicos das doenças valvulares.]

Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. ed 10 Philadelphia: Elsevier; 2015. [Um texto excepcional, com excelentes seções sobre insuficiência cardíaca e doença cardiovascular aterosclerótica.]

Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113:1807. [Um documento de consenso sobre uma classificação atualizada de cardiomiopatias, fortemente ponderada de etiologias genéticas em vez de manifestações fisiopatológicas.]

Mitchell RN. Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:19. [Uma visão geral abrangente da arteriopatia do aloenxerto, incluindo modelos animais, mecanismos patogênicos, diagnóstico clínico e tratamento.]

New SE, Aikawa E. Molecular imaging insights into early infl ammatory stages of arterial and aortic valve calcifi cation. *Circ Res*. 2011;108:1381. [Uma boa visão geral dos mecanismos que levam à calcificação degenerativa de válvulas e vasos.]

Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al. Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*. 2010;87:406. [Uma boa visão geral sobre os mecanismos e possíveis intervenções terapêuticas à lesão por isquemia e precondicionamento isquêmico na limitação do tamanho do infarto.]

Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*. 2012;485:333. [Uma nova perspectiva sobre os mecanismos subjacentes à cardiomiopatia associada à gravidez.]

Rasmussen TL, Raveendran G, Zhang J, et al. Getting to the heart of myocardial stem cells and cell therapy. *Circulation*. 2011;123:1771. [Uma visão geral bem escrita sobre os desafios e o estado atual da área em relação às terapias de células estaminais em doenças cardíacas.]

Seidman CE, Seidman JG. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ Res*. 2011;108:743. [Uma visão bem escrita sobre a genética e a fisiopatologia da cardiomiopatia hipertrófica de um dos principais grupos do mundo.]

Watkins H, Houman A, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2011;364:1643. [Uma excelente revisão sobre a base molecular das cardiomiopatias.]

Wu JC, Child JS. Common congenital heart disorders in adults. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29:641. [Uma visão geral completa sobre as alterações cardíacas congênitas observadas na população adulta, muitas vezes como consequência das melhores terapias pediátricas.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 12

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Sistemas Hematopoético e Linfoide

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Timoma

Os sistemas hematopoético e linfático são afetados por uma vasta gama de doenças. Uma forma útil de organizar esses distúrbios é de acordo com as células que eles atingem: eritrócitos, leucócitos ou sistema hemostático, que inclui as plaquetas e os fatores de coagulação. Os distúrbios eritrocitários mais comuns são aqueles que causam a *anemia*, um estado de deficiência de eritrócitos. Os distúrbios leucocitários, por outro lado, estão mais frequentemente associados à proliferação excessiva, como resultado da transformação maligna. Distúrbios hemostáticos podem resultar em diáteses hemorrágicas (distúrbios hemorrágicos). Por fim, a esplenomegalia, característica de inúmeras doenças, é discutida no final deste capítulo, assim como os tumores do timo.

Apesar de essa classificação ser útil, na realidade, a produção, a função e a destruição dos eritrócitos, leucócitos e componentes do sistema hemostático estão intimamente relacionadas, e disfunções que afetam primariamente um tipo celular ou um componente do sistema geralmente resultam em alterações nos outros tipos celulares também. Por exemplo, em determinadas condições, as células B produzem autoanticorpos contra componentes da membrana dos eritrócitos. Os eritrócitos opsonizados são reconhecidos e destruídos por fagócitos no baço, que, por sua vez, aumenta de tamanho. A destruição aumentada dos eritrócitos causa anemia, que leva à hiperplasia compensatória das células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea.

Outros níveis de intercomunicação e complexidade provêm da natureza anatomicamente dispersa do sistema hematolinfoide e da capacidade dos leucócitos normais e neoplásicos se distribuírem entre vários compartimentos. Desse modo, um paciente com diagnóstico de linfoma, confirmado por biópsia de um linfonodo, também pode apresentar linfócitos neoplásicos na medula óssea e no sangue. Os clones malignos das células linfoides na medula podem suprimir a hematopoese, resultando em baixa contagem de células sanguíneas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(citopenias) e disseminação subsequente das células tumorais para o fígado e o baço, podendo causar organomegalia. Assim, tanto nos distúrbios hematolinfoides benignos como nos malignos, uma única anormalidade subjacente pode causar diversas manifestações sistêmicas. Considerando essas complexidades, aplicaremos a consagrada classificação dos distúrbios hematolinfoides baseada no envolvimento predominante de eritrócitos, leucócitos e sistema hemostático.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Distúrbios dos Eritrócitos

Os distúrbios dos eritrócitos podem causar anemia ou, de forma menos comum, policitemia (aumento do nível de eritrócitos também conhecido como eritrocitose). *Anemia* é definida como a redução da capacidade de transporte de oxigênio do sangue, que geralmente decorre da redução da massa total de eritrócitos a níveis abaixo do normal.

A anemia pode ser causada por sangramentos, aumento da destruição de eritrócitos ou redução da produção dos mesmos. Esses mecanismos servem como uma das bases para a classificação das anemias (Tabela 12.1). Em algumas entidades ocorre sobreposição de mais de um mecanismo, por exemplo, na talassemia, na qual tanto a reduzida produção de eritrócitos quanto sua destruição precoce contribuem para a anemia. Com exceção das anemias causadas pela insuficiência renal crônica ou inflamação crônica (descrita adiante), a redução na tensão de oxigênio tecidual que acompanha a anemia desencadeia um aumento na produção do fator de crescimento *eritropoetina* por células especializadas no rim. Isso, por sua vez, induz uma hiperplasia compensatória dos precursores eritroides na medula óssea e, em casos de anemia grave, o surgimento da *hematopoese extramedular* nos órgãos hematopoéticos secundários (fígado, baço e linfonodos). Em pessoas bem nutridas que se tornam anêmicas em virtude de hemorragias agudas ou destruição eritrocitária aumentada (hemólise), a resposta compensatória pode aumentar entre cinco a oito vezes a produção de eritrócitos. O aumento da saída das células da medula é evidenciado pelo aparecimento de maior número de eritrócitos recém-formados (*reticulócitos*) no sangue periférico. Em contrapartida, a anemia causada pela redução da produção de eritrócitos (anemia arregenerativa) está associada a uma contagem abaixo do limite normal de reticulócitos (reticulocitopenia).

Tabela 12.1

Classificação das Anemias de Acordo com o Mecanismo Subjacente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Perda de Sangue

Aguda: trauma
Crônica: lesões do trato gastrointestinal, distúrbios ginecológicos

Aumento da Destruição (Anemias Hemolíticas)

Anormalidades Intrínsecas (Intracorpusculares)

Hereditárias
Anormalidades da membrana
Proteínas do citoesqueleto da membrana: esferocitose, eliptocitose
Lipídeos da membrana: abetalipoproteinemia
Deficiências enzimáticas
Enzimas da derivação (*shunt*) da hexose-monofosfato: glicose-6-fosfato desidrogenase, glutationa sintetase
Enzimas glicolíticas: piruvato cinase, hexocinase
Distúrbios da síntese de hemoglobina
Síntese de globinas estruturalmente anormais (hemoglobinopatias): anemia falciforme, hemoglobinas instáveis
Síntese deficiente de globinas: síndromes talassêmicas
Adquiridas
Defeito da membrana: hemoglobinúria paroxística noturna

Anormalidades Extrínsecas (Extracorpusculares)

Mediadas por anticorpos
Iso-hemaglutininas: reações transfusionais, hidropisia fetal imune (doença do Rh do recém-nascido)
Autoanticorpos: idiopáticas (primárias), associadas a fármacos, lúpus eritematoso sistêmico
Traumatismo mecânico dos eritrócitos
Anemias hemolíticas microangiopáticas: púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada
Valvas cardíacas defeituosas
Infecções: malária

Comprometimento da Produção de Eritrócitos

Distúrbios na proliferação e diferenciação das células-tronco: anemia aplásica, aplasia eritroide pura
Distúrbio da proliferação e maturação dos eritroblastos
Síntese defeituosa de DNA: deficiência ou comprometimento da utilização da vitamina B_{12} e ácido fólico (anemias megaloblásticas)
Anemia resultante da falência renal (deficiência de eritropoetina)
Anemia resultante de doença crônica (sequestro de ferro, deficiência relativa de eritropoetina)
Anemia resultante de distúrbios endócrinos
Síntese defeituosa de hemoglobina
Síntese deficiente de heme: deficiência de ferro, anemias sideroblásticas
Síntese deficiente de globinas: talassemias
Transplante de medula óssea: neoplasias hematopoéticas primárias (leucemia aguda, síndromes mielodisplásicas)
Infiltração medular (anemia mielotísica): neoplasias metastáticas, doenças granulomatosas

As anemias também podem ser classificadas com base na morfologia dos eritrócitos, que geralmente aponta causas particulares. As características específicas que fornecem indicações etiológicas incluem tamanho, cor e forma dos eritrócitos. Esses fatores são avaliados de modo subjetivo por inspeção visual de esfregaços de sangue periférico e também são expressos quantitativamente por meio dos seguintes índices:

- *Volume corpuscular médio* (VCM): volume médio de um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

eritrócito, expresso em fentolitros (micrômetros cúbicos).

- *Hemoglobina corpuscular média* (HCM): concentração média de hemoglobina por eritrócito, expressa em picogramas.
- *Concentração de hemoglobina corpuscular média* (CHCM): concentração média de hemoglobina em determinado volume de eritrócitos, expressa em gramas por decilitro.
- *Variação de tamanho dos eritrócitos* (VTE): coeficiente de variação do volume eritrocitário.

Os índices eritrocitários são diretamente quantificados ou automaticamente calculados por instrumentos especializados no laboratório clínico. Os mesmos instrumentos também determinam a *contagem de reticulócitos*, uma medida simples que distingue as anemias hemolíticas das arregenerativas. Os valores de referência para adultos são apresentados na Tabela 12.2. Dependendo do diagnóstico diferencial, vários outros testes sanguíneos podem ser realizados para avaliar a anemia, incluindo (1) *índices séricos de ferro* (níveis de ferro, capacidade de ligação do ferro, saturação da transferrina e concentração de ferritina), que auxiliam na distinção entre a anemia microcítica causada por deficiência de ferro, doença crônica e talassemia; (2) *bilirrubina plasmática não conjugada, haptoglobina e níveis de lactato desidrogenase*, que estão anormais nas anemias hemolíticas; (3) *folato sérico e nos eritrócitos, e concentração de vitamina* B_{12}, que estão reduzidos nas anemias megaloblásticas; (4) *eletroforese da hemoglobina*, utilizada na detecção de hemoglobinas anormais; e (5) *teste de Coombs*, utilizado para a detecção de anticorpos, ou do sistema complemento ligado aos eritrócitos, em casos suspeitos de anemia hemolítica autoimune. Na anemia isolada, os testes realizados no sangue periférico geralmente são suficientes para estabelecer a causa. Por outro lado, quando a anemia ocorre em paralelo com trombocitopenia e/ou granulocitopenia, existe grande possibilidade de associação com aplasia ou infiltração medular; nesses casos, um exame da medula óssea geralmente é recomendado.

Tabela 12.2

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Faixas de Referências para Eritrócitos no Adulto*

	Unidades	Homens	Mulheres
Hemoglobina (Hb)	g/dL	13,2-16,7	11,9-15,0
Hematócrito (Hct)	%	38-48	35-44
Contagem de eritrócitos	$\times 10^6/\mu L$	4,2-5,6	3,8-5,0
Contagem de reticulócitos	%	0,5-1,5	0,5-1,5
Volume corpuscular médio (VCM)	fL	81-97	81-97
Hb corpuscular média (HCM)	pg	28-34	28-34
Concentração de Hb corpuscular média (CHCM)	g/dL	33-35	33-35
Amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW)		11,5-14,8	

* As faixas de referência variam entre os laboratórios. As faixas de referência do laboratório que fornece os resultados devem ser sempre utilizadas na interpretação de um resultado laboratorial.

Como será discutido adiante, as consequências clínicas da anemia são determinadas pela sua gravidade, rapidez com que se instala e mecanismo patogênico subjacente. Quando o início é lento, o déficit na capacidade de transporte de O_2 é parcialmente compensado pelo aumento no débito cardíaco, frequência respiratória e níveis de 2,3-difosfoglicerato eritrocitário (*2,3-diphosphoglycerate* – DPG), uma via glicolítica intermediária que aumenta a liberação de O_2 da hemoglobina. Essas alterações adaptativas atenuam os efeitos da anemia leve a moderada em pessoas saudáveis, porém são menos efetivas naquelas em pessoas com funções pulmonares ou cardíacas comprometidas. Palidez, fadiga e estafa são frequentes em todas as formas de anemia. A anemia causada pela destruição prematura de eritrócitos (*anemia hemolítica*) está associada à hiperbilirrubinemia, icterícia e cálculos de pigmentos biliares (se a hemólise for crônica), todos relacionados com o aumento da renovação (*turnover*) da hemoglobina. A anemia resultante da *hematopoese ineficiente* (morte prematura de progenitores eritroides na medula) está associada ao aumento anormal da absorção de ferro no intestino, o que pode causar sobrecarga de ferro (*hemocromatose secundária*) com consequentes danos aos órgãos endócrinos e ao coração. Se não tratadas, as anemias congênitas graves como a β-talassemia maior inevitavelmente resultarão em retardo do crescimento, anormalidades esqueléticas e caquexia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Patologia das anemias

Causas

- Perda sanguínea (hemorragia)
- Destruição aumentada dos eritrócitos (hemólise)
- Produção reduzida de eritrócitos

Morfologia

- Microcítica (deficiência de ferro, talassemia)
- Macrocítica (deficiência de folato ou vitamina B_{12})
- Normocítica, porém com formas anormais (esferocitose hereditária, anemia falciforme)

Manifestações Clínicas

- **Aguda**: falta de ar, falência de órgãos, choque
- **Crônica**
    - Palidez, fadiga e estafa
    - Com hemólise: icterícia e cálculos biliares
    - Com eritropoese ineficiente: sobrecarga de ferro, insuficiência endócrina e cardíaca
    - Se grave e congênita: retardo do crescimento, deformidades ósseas devidas à hiperplasia medular reativa

Anemia por perda sanguínea: hemorragia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A anemia por perda de sangue pode ser dividida em anemia causada por sangramento agudo (hemorragia) e anemia causada pela perda crônica de sangue (descrita mais adiante). **Os efeitos do sangramento agudo ocorrem principalmente pela perda de volume intravascular, que, se maciço, pode levar ao colapso cardiovascular, choque e morte**. Quando a perda sanguínea excede 20% do volume sanguíneo, a ameaça imediata é o choque hipovolêmico em vez da anemia. Se o paciente sobreviver, a hemodiluição começa imediatamente e alcança seu efeito máximo em 2 a 3 dias; somente então a verdadeira extensão da perda de eritrócitos é revelada. A anemia é normocítica e normocrômica. A recuperação da anemia por perda sanguínea é acelerada pelo aumento compensatório no nível de eritropoetina, que estimula a produção de eritrócitos e a reticulocitose dentro de um período de 5 a 7 dias.

Em situações de perda crônica de sangue, os reservatórios de ferro são gradualmente esgotados. O ferro é essencial para a síntese de hemoglobina e eritropoese, e sua deficiência resulta em anemia crônica por subprodução. A anemia ferropriva também pode ocorrer associada a outros quadros clínicos; eles serão descritos mais adiante juntamente com outras anemias causadas pela redução da produção de eritrócitos.

Anemia hemolítica

As anemias hemolíticas são um grupo diversificado de distúrbios que têm como característica comum a destruição acelerada de eritrócitos (hemólise). Por definição, a vida útil do eritrócito é reduzida para menos dos seus esperados 120 dias, muitas vezes de forma acentuada. Independentemente da causa, baixos níveis de O_2 tecidual desencadeiam maior liberação de eritropoietina do rim, o que, por sua vez, estimula o crescimento de elementos eritroides e o aumento da liberação de reticulócitos da medula óssea. Assim, a *hiperplasia eritroide* e a *reticulocitose* são características marcantes de todas as anemias hemolíticas. Nas anemias hemolíticas graves, o estímulo eritropoético pode ser tão pronunciado que a *hematopoese*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

extramedular surge no fígado, baço e linfonodos.

Existem várias maneiras de categorizar as anemias hemolíticas. Uma das abordagens consiste em agrupá-las de acordo com o defeito patogênico do eritrócito em *intrínseco (intracorpuscular) ou extrínseco (extracorpuscular)* (Tabela 12.1). Uma segunda abordagem, mais útil clinicamente, agrupa as anemias hemolíticas em relação à hemólise ser extravascular ou intravascular. ***A hemólise extravascular* é causada por defeitos que aumentam a destruição dos eritrócitos por fagócitos, particularmente no baço.** O baço contém grande número de macrófagos, a principal célula responsável pela remoção dos eritrócitos, lesados ou revestidos por anticorpos, da circulação. Como alterações extremas da forma são necessárias para que os eritrócitos se movam pelos sinusoides esplênicos, qualquer redução na capacidade de deformação deles dificulta essa passagem. Os eritrócitos que ficam "presos" são em seguida reconhecidos e fagocitados pelos macrófagos esplênicos residentes. Conforme descrito mais adiante no capítulo, a deformabilidade diminuída é uma das principais causas da destruição de eritrócitos em várias anemias hemolíticas. Achados que são relativamente específicos na hemólise extravascular (em comparação com a hemólise intravascular) incluem:

- *Hiperbilirrubinemia* e *icterícia*, decorrentes da degradação da hemoglobina nos macrófagos.
- Diferentes graus de *esplenomegalia* devido à "hiperplasia de trabalho" dos fagócitos no baço.
- Se for de longa duração, a formação de *cálculos biliares ricos em bilirrubina* (cálculos pigmentares) e um risco aumentado de *colelitíase.*

A *hemólise intravascular*, em contrapartida, é caracterizada por lesões tão graves que os eritrócitos se rompem literalmente dentro da circulação. A hemólise intravascular pode ser decorrente de forças mecânicas (p. ex., turbulência criada por uma valva cardíaca defeituosa) ou agentes bioquímicos ou físicos que danificam gravemente a membrana eritrocitária (p. ex., fixação de complemento

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ou exposição a toxinas clostridiais ou calor). Os achados que distinguem a hemólise intravascular da hemólise extravascular incluem:

- *Hemoglobinemia, hemoglobinúria* e *hemossiderinúria*. A hemoglobina liberada na circulação é pequena o suficiente para passar para o espaço urinário. Dessa forma, ela é parcialmente reabsorvida pelas células tubulares renais e processada em hemossiderina, que então é liberada na urina no processo de descamação das células tubulares renais.
- *Perda de ferro*, que pode levar à deficiência de ferro se a hemólise for persistente. No entanto, a reciclagem do ferro pelos fagócitos é muito eficiente e, portanto, a deficiência de ferro não é uma característica das anemias hemolíticas extravasculares.

Uma característica final da hemólise intravascular e extravascular é a diminuição dos níveis séricos de *haptoglobina*, uma proteína plasmática que se liga à hemoglobina livre e, em seguida, é removida da circulação. Aparentemente, os macrófagos "regurgitam" hemoglobina suficiente, durante o consumo de eritrócitos, para causar queda nos níveis de haptoglobina, mesmo quando a hemólise é inteiramente extravascular.

Descreveremos agora algumas das anemias hemolíticas mais comuns.

Esferocitose Hereditária

Esse distúrbio caracteriza-se por defeitos hereditários (intrínsecos) da membrana eritrocitária, formando esferócitos, que são células não deformáveis altamente vulneráveis ao sequestro e destruição no baço. A esferocitose hereditária geralmente é transmitida de forma autossômica dominante; uma forma mais grave da doença, autossômica recessiva, afeta uma pequena minoria dos pacientes.

Patogenia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A esferocitose hereditária é causada por defeitos no citoesqueleto da membrana, uma rede de proteínas que estabiliza a bicamada lipídica do eritrócito (Fig. 12.1). A espectrina, a principal proteína do citoesqueleto da membrana, consiste em um heterodímero longo e flexível que se entrelaça em uma extremidade e se liga a filamentos curtos de actina na outra extremidade. Esses contatos criam uma malha bidimensional conectada às proteínas transmembranares banda 3 e glicoforina pelas proteínas de ligação anquirina, banda 4.2 e banda 4.1.

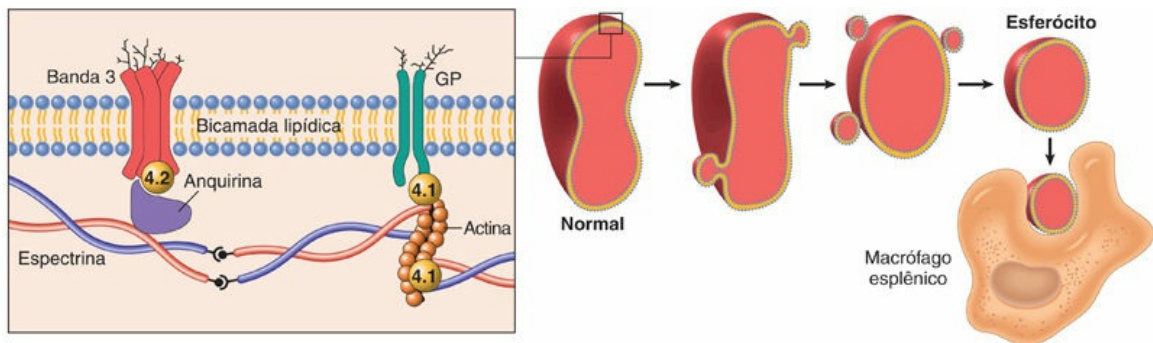



FIGURA 12.1 Patogenia da esferocitose hereditária. (*Painel esquerdo*) Organização normal das principais proteínas do citoesqueleto da membrana dos eritrócitos. Mutações na α-espectrina, β-espectrina, anquirina, banda 4.2 e banda 3 que enfraquecem a associação do citoesqueleto à membrana plasmática sobrejacente causam a liberação de vesículas membranares dos eritrócitos, que por sua vez se transformam em esferócitos (*painel direito*). Os esferócitos não deformáveis são sequestrados nos cordões esplênicos e fagocitados por macrófagos. *GP*, glicoforina.

As mutações que causam a esferocitose hereditária envolvem frequentemente a anquirina, a banda 3 ou a espectrina. **Uma característica comum entre as mutações patogênicas consiste no enfraquecimento das interações "verticais" entre o citoesqueleto da membrana e as proteínas membranares intrínsecas dos eritrócitos.** Esse defeito de algum modo desestabiliza a bicamada lipídica dos eritrócitos, que secretam vesículas membranares na circulação à medida que envelhecem. Uma pequena parte do citoplasma é perdida nesse processo e, como resultado, a relação área superficial/volume é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

reduzida progressivamente ao longo do tempo, até que as células se tornam esféricas (Fig. 12.1).

O papel crítico do baço na esferocitose hereditária é ilustrado pelo efeito benéfico da esplenectomia; embora os defeitos dos eritrócitos e os esferócitos persistam, a anemia é corrigida. Os eritrócitos devem sofrer graus extremos de deformação para passar pelos cordões esplênicos. A forma discoide flexível dos eritrócitos normais permite uma considerável liberdade para alterações de forma. Em contrapartida, os esferócitos apresentam deformabilidade limitada e são sequestrados nos cordões esplênicos, onde são destruídos pelos abundantes macrófagos residentes.

Morfologia

Observados nos esfregaços, os **esferócitos** são células vermelho-escuras e que não apresentam palidez central (Fig. 12.2). A destruição excessiva dos eritrócitos e a anemia resultante causam hiperplasia compensatória dos progenitores eritroides na medula e aumento na produção de eritrócitos, evidenciada pela reticulocitose. A **esplenomegalia** é mais comum e proeminente na esferocitose hereditária do que em qualquer outra forma de anemia hemolítica. O peso do baço geralmente varia entre 500 g e 1.000 g e esse aumento decorre da acentuada congestão dos cordões esplênicos e do aumento do número de macrófagos. Observam-se eritrócitos fagocitados dentro dos macrófagos que revestem os sinusoides e, em particular, dentro dos cordões esplênicos. As outras características gerais das anemias hemolíticas também estão presentes, incluindo a **colelitíase**, que ocorre em 40% a 50% dos pacientes com esferocitose hereditária.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

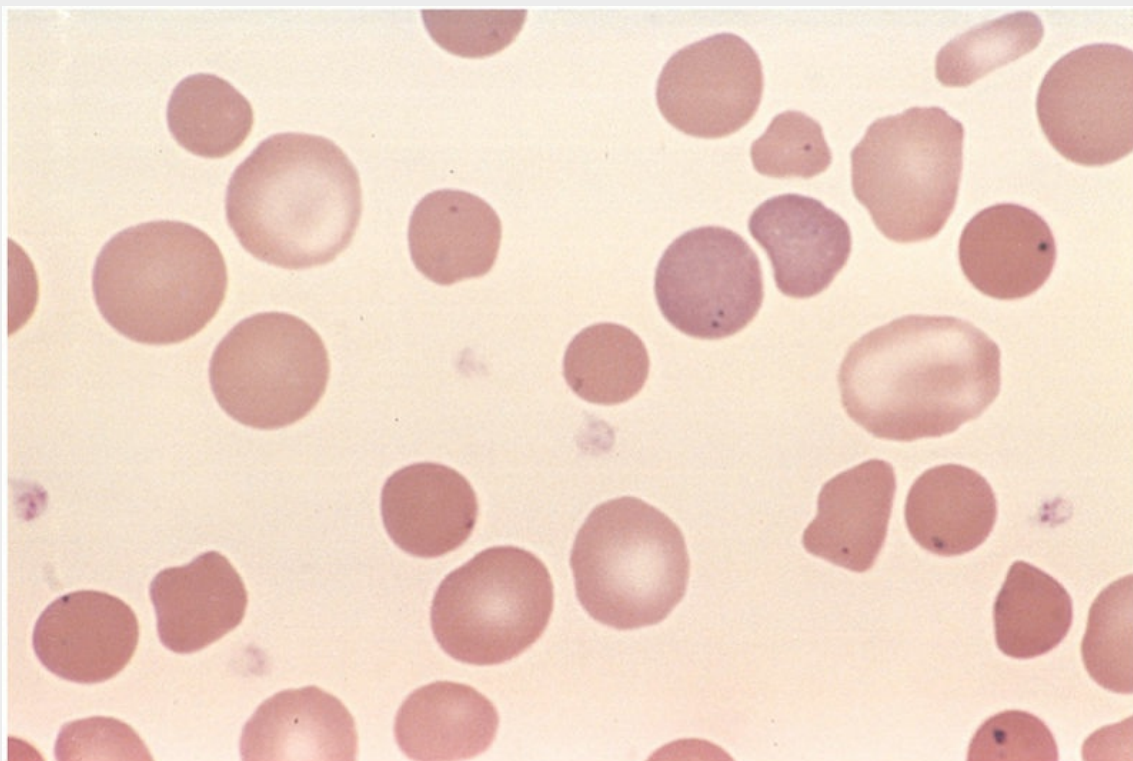



FIGURA 12.2 Esferocitose hereditária — esfregaço de sangue periférico. Observe anisocitose e vários esferócitos hipercrômicos. Corpos de Howell-Jolly (pequenos fragmentos nucleares) também estão presentes nos eritrócitos desse paciente asplênico. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características Clínicas

As características clínicas consistem em anemia, esplenomegalia e icterícia. A anemia apresenta variável gravidade, de subclínica a profunda, sendo geralmente de grau moderado. Na esferocitose hereditária, por causa da sua forma esférica, os eritrócitos apresentam acentuada *fragilidade osmótica* quando colocados em soluções salinas hipotônicas, uma característica que auxilia o estabelecimento do diagnóstico.

A evolução clínica geralmente é estável e pode ser pontuada por *crises aplásicas*. As crises mais graves são desencadeadas pela infecção por *parvovírus B19*. Esse vírus apresenta tropismo marcante pelos eritroblastos, que sofrem apoptose durante a replicação viral. Até que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

a resposta imune controle a infecção (usualmente em 10-14 dias), a medula óssea pode ficar virtualmente desprovida de progenitores eritroides. Em virtude da vida útil reduzida dos eritrócitos na esferocitose hereditária, a falta de produção dos eritrócitos, mesmo por poucos dias, resulta na piora da anemia. Alguns pacientes necessitam de transfusões sanguíneas de suporte durante o período de infecção viral.

Não há tratamento específico para a esferocitose hereditária. A esplenectomia melhora a anemia devido à remoção do principal local de destruição dos eritrócitos. Os benefícios da esplenectomia devem ser ponderados em relação aos riscos de maior suscetibilidade a infecções, particularmente em crianças. A esplenectomia parcial vem ganhando força em crianças, pois essa abordagem pode levar à melhora hematológica e ao mesmo tempo manter a proteção contra a sepse. A desvantagem é que, como o baço é parcialmente ressecado, em algum momento ele poderá recuperar seu tamanho, e assim muitos pacientes precisarão de uma segunda ressecção. A esperança é que isso possa ser postergado até a idade adulta, quando o risco de infecção grave é menor.

Anemia Falciforme

As *hemoglobinopatias* constituem um grupo de distúrbios hereditários causados por mutações herdadas que originam anormalidades estruturais na hemoglobina. A anemia falciforme, o protótipo das hemoglobinopatias, é causada por uma mutação no gene da β-globina, que origina a hemoglobina falciforme (HbS). Inúmeras outras hemoglobinopatias foram descritas, mas são incomuns e fora do escopo desta discussão.

A anemia falciforme é a anemia hemolítica familiar mais comum. Em algumas regiões da África, onde a malária é endêmica, a frequência do gene se aproxima de 30% e é resultado de um efeito protetor contra a malária por *Plasmodium falciparum*. Nos Estados Unidos, aproximadamente 8% dos afrodescendentes são portadores heterozigotos de HbS e cerca de 1 em 600 apresenta anemia falciforme.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Patogenia

A anemia falciforme é causada por uma única substituição de aminoácido na β-globina que resulta na tendência de a HbS desoxigenada se autoassociar em polímeros. As hemoglobinas normais são tetrâmeros compostos por dois pares de cadeias semelhantes. Em média, o eritrócito adulto normal contém 96% de HbA ($\alpha 2\beta 2$), 3% de HbA2 ($\alpha 2\delta 2$) e 1% de Hb fetal (HbF, $\alpha 2\gamma 2$). Em pacientes com anemia falciforme, a HbA é completamente substituída pela HbS, enquanto nos portadores heterozigotos, apenas cerca de metade é substituída. HbS difere da HbA por apresentar um resíduo de valina em vez de um resíduo de glutamato na 6ª posição da cadeia de aminoácidos da β-globina. Na desoxigenação, as moléculas de HbS sofrem uma alteração conformacional que permite que os polímeros se formem através de contatos intermoleculares envolvendo o resíduo anormal de valina. Esses polímeros distorcem o eritrócito, que assumem uma forma alongada crescêntica, ou em foice (Fig. 12.3).

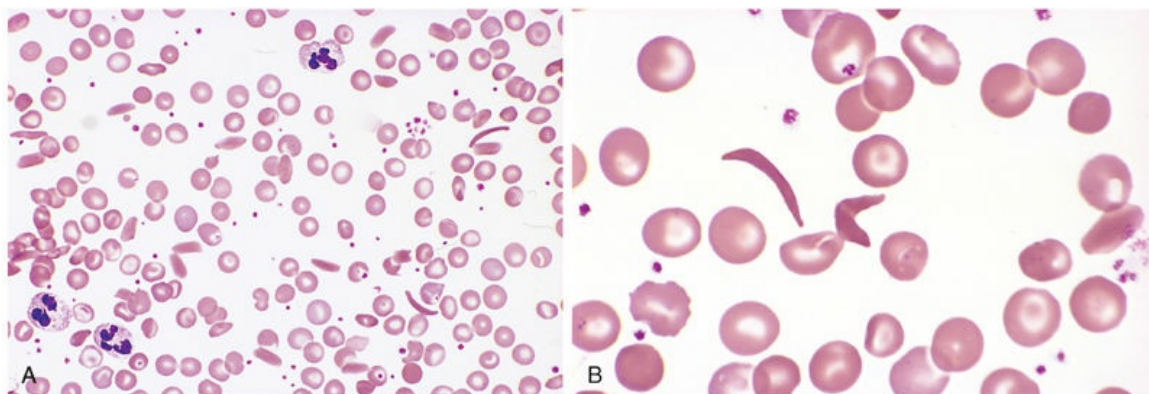



FIGURA 12.3 Anemia falciforme — esfregaço de sangue periférico. (A) Em pequeno aumento, eritrócitos falciformes, anisocitose, poiquilocitose e células-alvo. (B) Em grande aumento, observa-se uma célula irreversivelmente falciforme no centro. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

O afoiçamento dos eritrócitos é inicialmente reversível na reoxigenação. No entanto, a distorção da membrana produzida a cada episódio falciforme leva a um influxo de cálcio, que provoca a perda

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de potássio e água, e também danifica o esqueleto da membrana. Com o passar do tempo, esse dano cumulativo cria *células irreversivelmente falciformes* que rapidamente sofrem hemólise.

Três fatores são particularmente importantes para determinar se a polimerização clinicamente significativa de HbS ocorre nos pacientes:

- *Níveis intracelulares de hemoglobinas além da HbS.* Nos heterozigotos, aproximadamente 40% da Hb é de HbS, sendo o restante constituído por HbA, que interage apenas fracamente com a HbS desoxigenada. Como a presença de HbA retarda muito a polimerização da HbS, os eritrócitos HbS heterozigotos apresentam pequena tendência ao afoiçamento *in vivo*. Esses indivíduos são considerados portadores do *traço falciforme*. Da mesma forma, como a hemoglobina fetal (HbF) interage fracamente com a HbS, os recém-nascidos com anemia falciforme não manifestam a doença até que a os níveis de HbF diminua e atinja níveis de adultos, geralmente em torno de 5 a 6 meses. A HbC, outra β-globina mutante, apresenta um resíduo de lisina em vez do resíduo normal de ácido glutâmico na posição 6. Aproximadamente 2,3% dos afroamericanos são portadores heterozigotos da HbC, resultando na probabilidade de que 1 em 1.250 neonatos será duplo heterozigoto para HbC e HbS. A HbC apresenta maior tendência a agregar-se com a HbS do que com a HbA; por conseguinte, os indivíduos duplos heterozigotos HbS/HbC apresentam um distúrbio sintomático falciforme denominado *doença HbSC*.
- *A concentração intracelular de HbS*. A polimerização da HbS desoxigenada é significativamente dependente da concentração. Desse modo, a desidratação dos eritrócitos, a qual aumenta a concentração de Hb, facilita o afoiçamento. Por outro lado, a coexistência da α-talassemia (descrita adiante), que reduz a concentração da Hb, reduz o afoiçamento.
- *Tempo requerido pelos eritrócitos para passar através da*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

microvasculatura. O tempo normal necessário para o trânsito dos eritrócitos através dos leitos capilares é muito pequeno para que ocorra uma polimerização significativa da HbS desoxigenada. Assim, os tecidos que são mais suscetíveis à obstrução pelo afoiçamento são aqueles nos quais o fluxo sanguíneo normalmente é lento, como baço e a medula óssea. No entanto, o afoiçamento também pode ocorrer em outros leitos microvasculares em razão de fatores adquiridos que retardam a passagem dos eritrócitos, particularmente a inflamação. A inflamação diminui o fluxo sanguíneo pelo aumento da adesão de leucócitos e eritrócitos ao endotélio e pela indução da exsudação de fluido através de vasos (Cap. 4). Além disso, eritrócitos falciformes apresentam maior tendência à adesão às células endoteliais do que os eritrócitos normais, aparentemente devido aos repetidos episódios de afoiçamento que causam danos membranares que os tornam mais aderentes. Esses fatores favorecem o prolongamento do tempo de trânsito dos eritrócitos falciformes, aumentando a probabilidade da doença clinicamente significante.

Duas consequências patológicas principais surgem a partir dos eritrócitos falciformes: anemia hemolítica crônica moderadamente grave, em virtude do dano à membrana celular dos eritrócitos, e obstruções vasculares, que causam lesão tecidual isquêmica e crise de dor (Fig. 12.4). O tempo de vida médio dos eritrócitos na anemia falciforme é de apenas de 20 dias (um sexto do normal), e a gravidade da hemólise correlaciona-se com a fração de células irreversivelmente falciformes que estão presentes no sangue. A oclusão vascular, ao contrário, não se correlaciona com o número de células irreversivelmente falciformes e parece resultar de outros fatores superpostos como infecção, inflamação, desidratação e acidose, fatores que aumentam a tendência dos eritrócitos ao afoiçamento dentro da microvasculatura.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

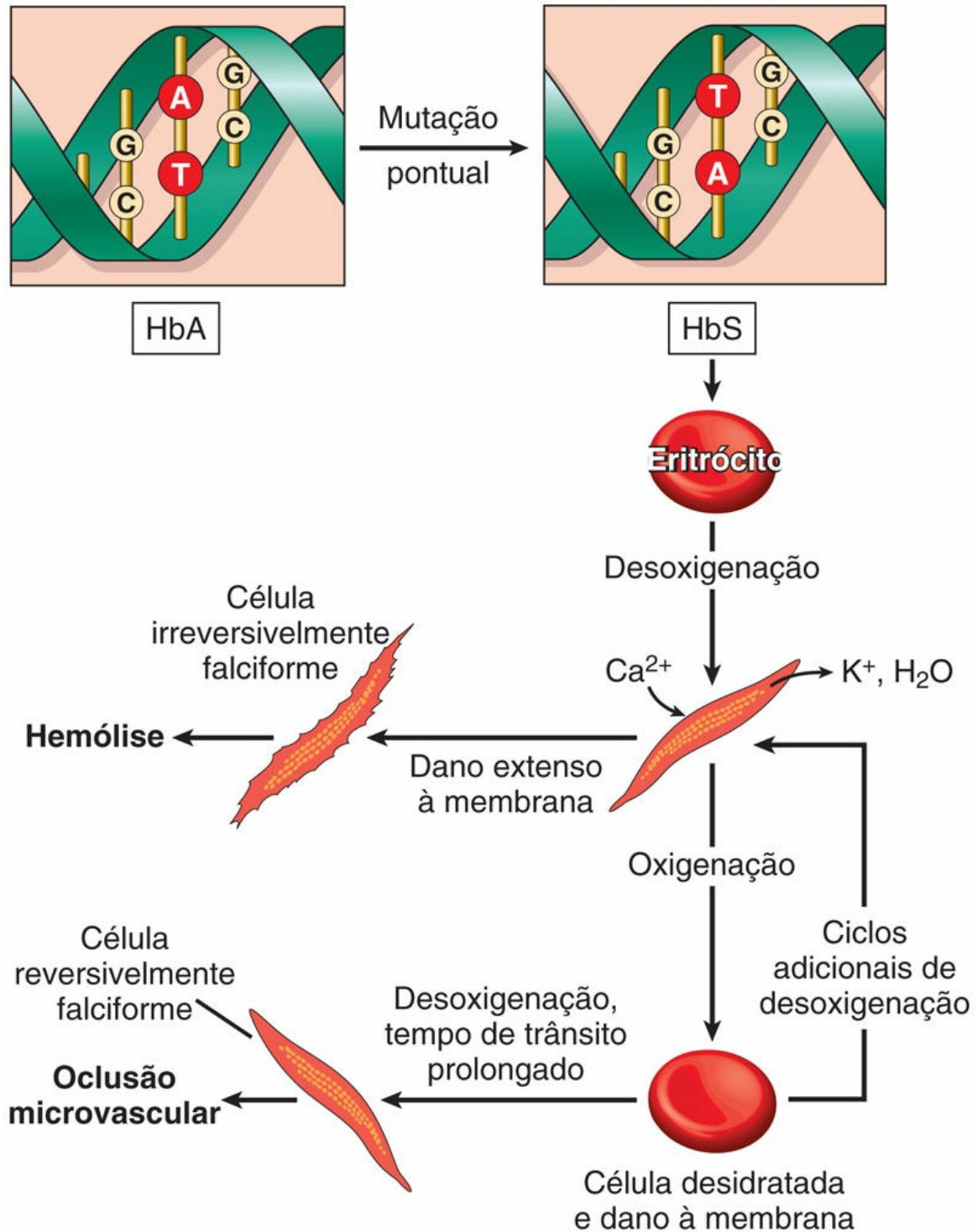



FIGURA 12.4 Fisiopatologia da anemia falciforme.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

As alterações anatômicas da anemia falciforme baseiam-se nas seguintes características: (1) anemia hemolítica crônica grave, (2) aumento da degradação do grupo heme em bilirrubina e (3) obstruções microvasculares, que provocam isquemia tecidual e infarto. Nos esfregaços de sangue periférico, células **irreversivelmente falciformes** alongadas, fusiformes ou em forma que lembra um barco são evidentes (Fig. 12.3). Tanto a anemia quanto a estase vascular causam alterações induzidas por hipóxia nos ácidos graxos do coração, pulmão e túbulos renais. Há uma **hiperplasia compensatória dos progenitores eritroides** na medula. A proliferação celular na medula geralmente causa reabsorção óssea e neoformação óssea secundária, resultando em maçãs do rosto proeminentes e alterações nas radiografias do crânio semelhantes a "fios de cabelo no corte militar". Hematopoese extramedular pode aparecer no fígado e baço.

Nas crianças é observada **esplenomegalia** moderada (o peso do baço atinge até 500 g) devido à congestão da polpa vermelha causada pelo aprisionamento das células falciformes. Entretanto, a eritroestase esplênica crônica resulta em dano hipóxico e infartos, que ao longo do tempo reduzem o baço a um inútil vestígio de tecido fibroso. Esse processo, denominado **autoesplenectomia**, completa-se na idade adulta.

Congestão vascular, trombose e infarto podem afetar qualquer órgão, incluindo ossos, fígado, rim, retina, cérebro, pulmão e pele. A medula óssea é particularmente suscetível à isquemia devido ao fluxo sanguíneo lento e à alta taxa metabólica. O priapismo, outro problema frequente, pode causar fibrose do pênis e disfunção erétil. Assim como nas outras anemias hemolíticas, **hemossiderose e cálculos de pigmentos biliares** são comuns.

Características Clínicas

Desde o início, a doença progride de forma incessante e pontuada

******ebook converter DEMO Watermarks*******

por crises. A anemia falciforme homozigota geralmente é assintomática até os seis meses de idade, quando há a substituição completa da HbF pela HbS. A anemia varia de moderada a grave; a maioria dos pacientes apresenta hematócrito de 18% a 30% (faixa normal de 38% a 48%). A hemólise crônica está associada à hiperbilirrubinemia e reticulocitose compensatória.

A maioria das crises graves é do tipo vaso-oclusivas que são caracteristicamente associadas à dor e muitas vezes causam lesões teciduais com morbidade e mortalidade significativas. Entre as crises vaso-oclusivas mais comuns e graves estão:

- *Síndrome mão-pé*, resultante do infarto dos ossos das mãos e dos pés, é o sintoma de apresentação mais comum em crianças pequenas.
- *Síndrome torácica aguda,* na qual o fluxo sanguíneo lento no pulmão inflamado (p. ex., uma área de pneumonia) leva ao afoiçamento dentro do leito pulmonar hipoxêmico. Isso exacerba a disfunção pulmonar, criando um círculo vicioso de piora da hipoxemia pulmonar e sistêmica, do afoiçamento e da vaso-oclusão. A síndrome do tórax agudo também pode ser desencadeada por embolia gordurosa emanada do osso infartado.
- *Acidente vascular encefálico*, que às vezes ocorre no quadro da síndrome torácica aguda. O acidente vascular encefálico e a síndrome torácica aguda são as duas principais causas de morte relacionada com a isquemia.
- *Retinopatia proliferativa*, uma consequência da vaso-oclusão ocular que pode levar à perda de acuidade visual e cegueira.

Outro evento agudo, *a crise aplásica*, é causada pela diminuição repentina da produção eritrocitária. Na esferocitose hereditária, isso geralmente é desencadeado pela infecção dos eritroblastos pelo parvovírus B19 e, embora grave, é autolimitada.

Além dessas crises, os pacientes com anemia falciforme são suscetíveis a infecções. Tanto adultos quanto crianças com anemia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

falciforme são funcionalmente asplênicos, o que os torna suscetíveis a infecções causadas por bactérias encapsuladas, como os pneumococos. Nos adultos, a base para o desenvolvimento do "hipoesplenismo" é o autoinfarto. Na fase inicial de aumento do baço na infância, a congestão causada pelos eritrócitos falciformes aprisionados aparentemente interfere no sequestro e morte das bactérias; assim sendo, mesmo crianças com baço aumentado apresentam risco de desenvolvimento de septicemia fatal. Pacientes com anemia falciforme também apresentam predisposição para osteomielite causada por *Salmonella*, possivelmente, em parte, ligada a defeitos adquiridos da função do sistema complemento.

Na anemia falciforme homozigótica, observam-se eritrócitos irreversivelmente falciformes em esfregaços de sangue periférico rotineiros. Em indivíduos portadores do traço falciforme, o afoiçamento pode ser induzido *in vitro* pela exposição das células à hipóxia. O diagnóstico é confirmado pela demonstração da presença da HbS por eletroforese. Já o diagnóstico pré-natal da anemia falciforme pode ser realizado por análise do DNA fetal obtido por amniocentese ou biópsia das vilosidades coriônicas.

A evolução clínica é altamente variável. Como resultado dos avanços na terapia de suporte, o número de pacientes sobreviventes até a vida adulta aumentou. Aproximadamente 50% dos pacientes sobrevive além da quinta década. De particular importância é o tratamento profilático com penicilina para prevenir infecções pneumocócicas, especialmente em crianças menores de 5 anos.

Um dos pilares da terapia é a hidroxiureia, um inibidor suave da síntese de DNA. A hidroxiureia reduz as crises dolorosas e diminui a anemia através de vários efeitos benéficos, que incluem: (1) aumento nos níveis de eritrócitos HbF; (2) efeito anti-inflamatório devido à inibição da produção de leucócitos; (3) aumento no tamanho dos eritrócitos, que diminui a concentração de hemoglobina intracelular; e (4) metabolismo de NO, um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária. Resultados encorajadores também foram obtidos com o transplante de medula óssea alogênico, que é potencialmente curativo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Talassemia

As talassemias são distúrbios hereditários causados por mutações que reduzem a síntese das cadeias *α* ou β-globina. A diminuição da síntese de uma globina resulta não só na deficiência de Hb, mas também em danos aos eritrócitos causados pela formação de precipitados, devido ao excesso de cadeias globinas "normais" não pareadas. As mutações que causam a talassemia são particularmente comuns entre populações no Mediterrâneo e em regiões da África e Ásia, onde a malária é endêmica. Assim como na HbS, existe a hipótese de que mutações na globina associadas à talassemia exerça uma função protetora contra a malária causada por *P. falciparum*.

Patogenia

Várias mutações de *α* e β-globina encontram-se na base do desenvolvimento das talassemias, que são condições autossômicas codominantes. Como descrito anteriormente, a hemoglobina do adulto, ou HbA, consiste em um tetrâmetro composto por duas cadeias *α* e duas cadeias β. As cadeias *α* são codificadas por dois genes da *α*-globina apresentados em tandem no cromossomo 16, enquanto as cadeias β são codificadas por um único gene da β-globina localizado no cromossomo 11. As características clínicas variam amplamente, dependendo da combinação específica dos alelos mutados herdados pelo paciente (Tabela 12.3), como descrito a seguir.

Tabela 12.3

Classificação Clínica e Genética das Talassemias

Síndrome Clínica	Genótipo	Características Clínicas	Genética Molecular
β-Talassemias			
β-talassemia maior	β-talassemia homozigota (β^0/β^0, β^+/β^+, β^0/β^+)	Anemia grave; exige transfusões sanguíneas regulares	Principalmente mutações pontuais que induzem defeitos na transcrição, *splicing* ou tradução do mRNA da β-globina
β-talassemia intermediária	Variável (β^0/β^0, β+/β+, β^0/β, β^+, β)	Anemia moderadamente grave, porém não exige transfusões sanguíneas regulares	
β-talassemia menor	β-talassemia heterozigota	Assintomática com anemia leve ou ausente; são observadas	

******ebook converter DEMO Watermarks*******

	(β^0/β, β^+/β)	anormalidades nos eritrócitos	
α-Talassemias			
Portador silencioso	$-/\alpha$, α/α	Assintomática; sem anormalidades nos eritrócitos	Principalmente deleções de genes
α-talassemia traço	$-/-$, α/α (asiáticos) $-/\alpha$, $-/\alpha$ (negros africanos, asiáticos)	Assintomática, semelhante à β-talassemia menor	
Doença da HbH	$-/-$, $-/\alpha$	Grave, assemelha-se à β-talassemia intermediária	
Hidropsia fetal	$-/-$, $-/-$	Letal *in utero* quando na ausência de transfusões	

HgH, hemoglobina H; *mRNA*, ácido ribonucleico mensageiro.

β-Talassemia

As mutações associadas à β-talassemia podem ser classificadas em duas categorias: (1) β^0, associada à ausência total de produção de cadeias de β-globina; e (2) β^+, caracterizada pela redução na síntese (em níveis detectáveis) de β-globina. O sequenciamento dos genes da β-talassemia revelou mais de 100 mutações diferentes responsáveis, a maioria resultando de mutações de uma única base. Indivíduos que herdam um alelo anormal apresentam *β-talassemia menor* (também denominada *traço β-talassêmico*), que é assintomática ou levemente sintomática. A maioria das pessoas que herdam alelos β^0 e β^+ apresenta *β-talassemia maior*; ocasionalmente, indivíduos que herdam dois alelos β^+ apresentam uma forma mais branda da doença denominada *β-talassemia intermediária*. Ao contrário da α-talassemia (descrita mais adiante), as deleções de genes são incomuns na β-talassemia (Tabela 12.3).

As mutações responsáveis pela β-talassemia são diversas e interferem na síntese da β-globina de vários modos diferentes. As mutações mais comuns levam a um *splicing* anormal do RNA, enquanto outras levam a falta no promotor do gene da β-globina ou regiões de codificação. A natureza específica da mutação determina se o resultado é um alelo β^+ ou β^0.

A síntese defeituosa da β-globina na β-talassemia contribui para a anemia por meio de dois mecanismos: (1) formação inadequada de HbA, resultando em pequenos eritrócitos (microcíticos), com pouca

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hemoglobina (hipocrômicos); e (2) permitindo o acúmulo de cadeias de α-globina não pareadas, que formam precipitados tóxicos que lesam gravemente as membranas dos eritrócitos e dos precursores eritroides. Uma fração alta de precursores eritroides é tão gravemente danificada que morre por apoptose (Fig. 12.5), fenômeno chamado *eritropoese ineficaz*, e as poucas hemácias produzidas apresentam uma vida útil reduzida. A hematopoese ineficaz tem outro efeito indesejável; está associada ao aumento inadequado na absorção de ferro da alimentação, que, sem intervenção médica, inevitavelmente causa *sobrecarga de ferro*. O aumento da absorção de ferro é causado pela hepcidina inadequadamente baixa, que é um regulador negativo da absorção de ferro (ver mais adiante).

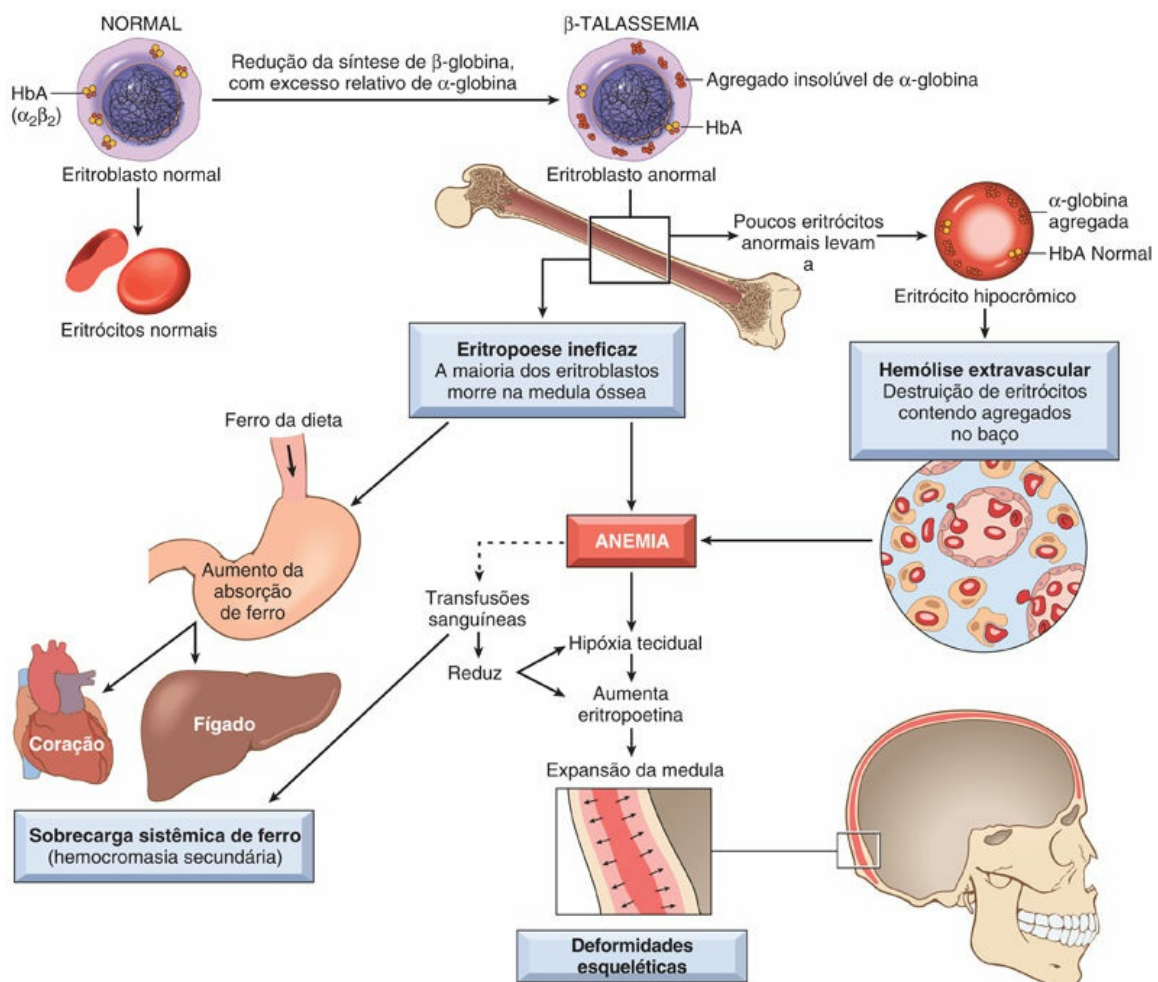



FIGURA 12.5 Patogenia da β-talassemia maior. Observe que os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

agregados da α-globina em excesso não são visíveis nos esfregaços sanguíneos de rotina. As transfusões sanguíneas constituem uma "faca de dois gumes", reduzindo a anemia e suas complicações esperadas, mas também contribuem para a sobrecarga de ferro sistêmica.

α-Talassemia

Ao contrário da β-talassemia, a α-talassemia é causada principalmente por deleções envolvendo um ou mais genes da α-globina. A gravidade da doença é proporcional ao número de genes deletados de α-globina (Tabela 12.3). Por exemplo, a perda de um único gene da α-globina resulta no estado de portador silencioso, enquanto a deleção de todos os quatro genes da α-globina é letal *in utero*, visto que os eritrócitos virtualmente não apresentam nenhuma capacidade de transporte de oxigênio. A perda de três genes da α-globina origina um excesso relativo de β-globina ou de cadeias de γ-globina (precocemente na vida). O excesso de cadeias de β-globina e γ-globina forma tetrâmeros relativamente estáveis β4 e γ4 conhecidos como *HbH* e *Hb Bart*, respectivamente, que causa menos danos à membrana do que as cadeias livres de α-globina encontradas na β-talassemia; como resultado, a eritropoese ineficiente é menos pronunciada na α-talassemia. Infelizmente, tanto a HbH quanto a Hb Bart apresentam alta afinidade anormal pelo oxigênio, o que as torna ineficazes na liberação de oxigênio para os tecidos.

Morfologia

Várias morfologias são observadas dependendo da lesão molecular específica subjacente. Em um extremo do espectro encontra-se a β-talassemia menor e a α-talassemia traço, nas quais as anormalidades estão confinadas ao sangue periférico. Nos esfregaços, os eritrócitos apresentam-se pequenos (microcíticos) e pálidos (hipocrômicos), porém com forma regular. Geralmente caracterizados como **células-alvo**, apresentam razão área superficial/volume aumentada, o que permite acúmulo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

citoplasmático em uma “poça” central vermelho-escura. Em outro extremo do espectro, na β-talassemia maior, esfregaços de sangue periférico apresentam marcante **microcitose, hipocromia, poiquilocitose** (variação na forma celular) e **anisocitose** (variação no tamanho celular). Eritrócitos nucleados (normoblastos) são também encontrados, o que reflete o estímulo eritropoético subjacente. A β-talassemia intermediária e a doença da HbH estão associadas a achados em esfregaços de sangue periférico que se encontram entre esses dois extremos.

As alterações anatômicas na β-talassemia maior são semelhantes às observadas em outras anemias hemolíticas, porém em grau mais profundo. A eritropoese ineficiente e a hemólise desencadeiam uma hiperplasia marcante dos progenitores eritroides, com desvio em direção às formas primitivas. A medula eritropoética expandida pode preencher completamente o espaço intramedular do esqueleto, invadir o córtex ósseo, prejudicar o crescimento ósseo e causar **deformidades esqueléticas**. A hematopoese extramedular e a hiperplasia de fagócitos mononucleares resultam em **esplenomegalia** proeminente, hepatomegalia e linfadenopatia. Os precursores eritropoéticos ineficientes consomem os nutrientes e causam retardo no crescimento e certo grau de **caquexia** similar àquela de pacientes com câncer. Caso medidas não sejam tomadas para a prevenção da sobrecarga de ferro, observa-se ao longo dos anos o desenvolvimento de **hemossiderose** grave (Fig. 12.5). A doença da HbH e a β-talassemia intermediária também estão associadas à esplenomegalia, hiperplasia eritrocitária e retardo do crescimento relacionado com a anemia, contudo essas condições são menos graves do que na β-talassemia maior.

Características Clínicas

A *β-talassemia traço* e a *α-talassemia traço* geralmente são assintomáticas. Normalmente é observada uma anemia hipocrômica microcítica leve; na maioria dos casos, os pacientes apresentam expectativa de vida normal. A anemia por deficiência de ferro está associada a uma aparência eritrocitária semelhante e deve ser excluída

******ebook converter DEMO Watermarks*******

por meio de exames laboratoriais adequados (descritos mais adiante).

A *β-talassemia maior* se manifesta no período pós-natal à medida que a síntese da HbF diminui. As crianças afetadas sofrem de retardo do crescimento, que se inicia na infância. O tratamento inclui repetidas transfusões sanguíneas, que melhoram o quadro anêmico e reduzem as deformidades esqueléticas associadas à eritropoese excessiva. Se o tratamento consistir somente em transfusões, a sobrevida até a segunda ou terceira década de vida é possível, mas a sobrecarga sistêmica de ferro se desenvolve gradualmente devido à captação inadequada de ferro pelo intestino e também por causa da carga de ferro dos eritrócitos transfundidos. A menos que os pacientes sejam tratados, de modo agressivo, com quelantes de ferro, uma disfunção cardíaca em decorrência da *hemocromatose secundária* inevitavelmente se desenvolve e geralmente é fatal na segunda ou terceira década de vida. Quando possível, o transplante de células-tronco hematopoéticas, em idade precoce, é o tratamento de escolha. A *doença da HbH* e a *β-talassemia intermediária* não são tão graves quanto a β-talassemia maior, pois o desequilíbrio entre as sínteses das cadeias de α e β-globina não é tão grande e a hematopoese é mais eficiente. A anemia é de gravidade moderada e os pacientes geralmente não necessitam de transfusões. Assim, a sobrecarga de ferro, que é tão comum na β-talassemia maior, raramente é observada.

O diagnóstico de β-talassemia maior pode ser fortemente suspeito com base nas características clínicas. A eletroforese da Hb demonstra uma profunda redução ou ausência de HbA e nível aumentado de HbF. O nível da HbA2 pode se encontrar normal ou aumentado. São observadas alterações similares, porém menos marcantes nos pacientes afetados pela β-talassemia intermediária. O diagnóstico pré-natal de β-talassemia é um desafio, contudo, esse diagnóstico pode ser realizado em centros especializados por meio da análise do DNA. De fato, a talassemia foi a primeira doença diagnosticada por meio de exames de DNA, abrindo o caminho para o campo do diagnóstico molecular. O diagnóstico da β-talassemia menor é realizado através da efetroforese da Hb, que normalmente revela nível reduzido da HbA ($\alpha 2\beta 2$) e nível aumentado de HbA2 ($\alpha 2\delta 2$). A doença da HbH

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pode ser diagnosticada pela detecção de tetrâmeros de β4 por eletroforese.

Deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase

Os eritrócitos são constantemente expostos a oxidantes endógenos e exógenos, que geralmente são inativados pela glutationa reduzida (GSH). Anormalidades que afetam as enzimas responsáveis pela síntese do GSH tornam os eritrócitos vulneráveis à lesão oxidativa e à hemólise. De longe, a mais comum das alterações enzimáticas é a causada pela deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenose (G6PD). O gene *G6PD* localiza-se no cromossomo X. Mais de 400 variantes da G6PD foram identificadas, contudo somente algumas estão associadas à doença. Uma das mais importantes é a variante G6PD A^{-}, encontrada em aproximadamente 10% dos homens afrodescendentes nos Estados Unidos. A G6PD A^{-} apresenta atividade enzimática normal, porém meia-vida reduzida. Como os eritrócitos não sintetizam proteínas, eritrócitos G6PD A^{-} mais velhos tornam-se progressivamente deficientes em atividade enzimática e GSH. Isso, por sua vez, torna os eritrócitos envelhecidos mais sensíveis ao estresse oxidativo.

Patogenia

A deficiência de G6PD está associada a episódios transitórios de hemólise intravascular causada pela exposição a um fator ambiental (geralmente agentes infecciosos ou fármacos) que causa estresse oxidativo. Os fármacos envolvidos incluem os antimaláricos (p. ex., primaquina), sulfonamidas, nitrofurantoína, fenacetina, ácido acetilsalicílico (em altas doses), e derivados da vitamina K. Mais comumente, episódios de hemólise são desencadeados por infecções, que induzem os fagócitos a gerar oxidantes como parte da resposta normal do hospedeiro. Esses oxidantes, como o peróxido de hidrogênio, normalmente são inativados pela GSH, que é convertida a GSH oxidada no processo. Como a regeneração da GSH está prejudicada nas células deficientes em G6PD, substâncias oxidantes encontram-se livres para "atacar" outros componentes dos eritrócitos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

incluindo as cadeias de globina. A hemoglobina oxidada desnatura e forma precipitados, caracterizados como inclusões intracelulares denominadas *corpúsculos de Heinz*, que podem lesar a membrana eritrocitária o suficiente para causar hemólise intravascular. Outros eritrócitos menos lesados perdem sua capacidade de deformação e sofrem mais danos quando os macrófagos esplênicos tentam remover os corpúsculos de Heinz, originando as chamadas "células mordidas" (Fig. 12.6). Tais células ficam aprisionadas até a recirculação para o baço e são destruídas por fagócitos (hemólise extravascular).

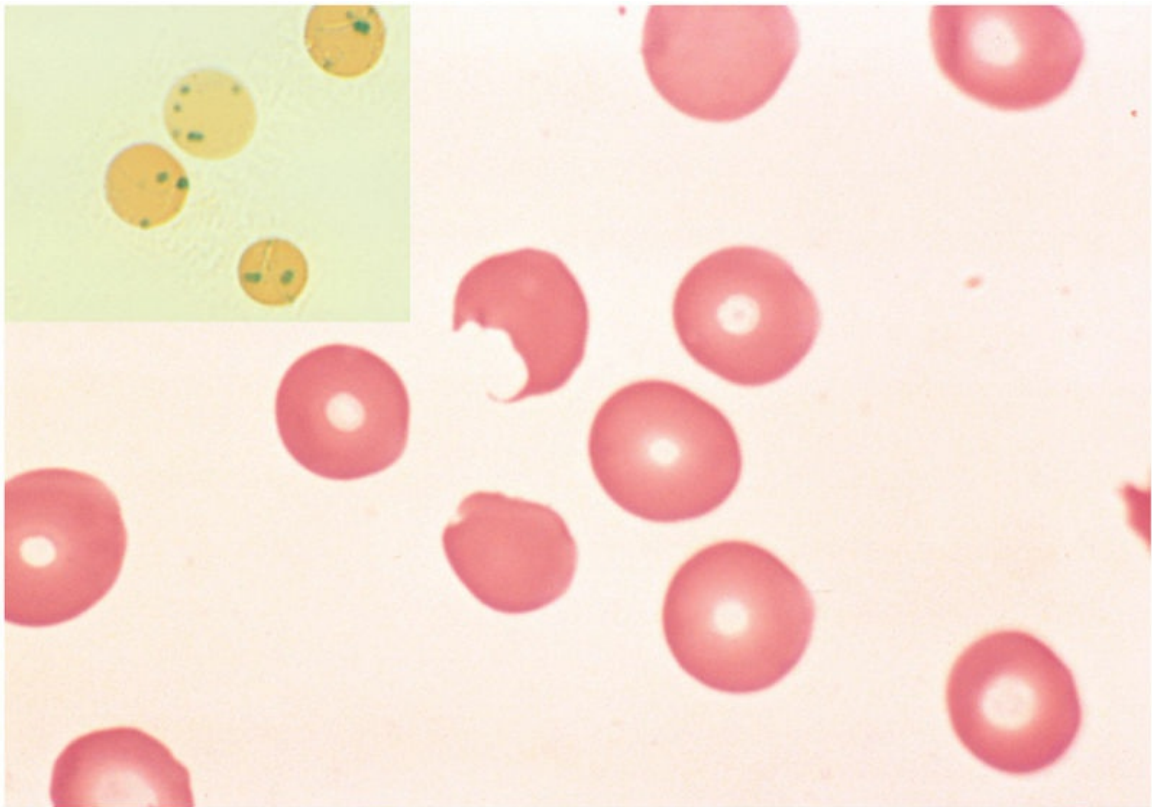



FIGURA 12.6 Deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase após a exposição a fármacos oxidantes — esfregaço de sangue periférico. (Detalhe) Eritrócitos com precipitados de globina desnaturada (corpúsculos de Heinz) revelados por coloração supravital. À medida que os macrófagos esplênicos "arrancam" essas inclusões, são produzidas "células mordidas" como aquela exibida neste esfregaço. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

A hemólise induzida por fármacos geralmente se desenvolve 2 ou 3 dias após a exposição ao fármaco e apresenta gravidade variável. Como a G6PD é ligada ao cromossomo X, os eritrócitos de homens afetados encontram-se uniformemente deficientes e vulneráveis à lesão oxidativa. Por outro lado, a inativação aleatória de um dos cromossomos X em mulheres heterozigotas (Cap. 7) leva ao desenvolvimento de duas populações de eritrócitos: uma normal e outra deficiente em G6PD. A maioria das mulheres portadoras não é afetada, exceto aquelas com alta proporção de eritrócitos deficientes (situação conhecida como *lionização desfavorável*). No caso da variante G6PD A^{-}, os eritrócitos, principalmente os mais velhos, são submetidos à lise. Como a medula compensa o quadro anêmico aumentando a produção de novos eritrócitos com níveis adequados de G6PD, a hemólise diminui mesmo se a exposição ao fármaco continuar. Em outras variantes, como a G6PD mediterrânea, encontrada principalmente no Oriente Médio, a deficiência enzimática e a hemólise devida à exposição a agentes oxidantes são mais graves.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma anemia hemolítica causada por mutações adquiridas em *PIGA*, um gene necessário para a síntese de fosfatidilinositol glicano (PIG), que serve como uma âncora de membrana para muitas proteínas. Como o *PIGA* é ligado ao X, as células normais possuem apenas um gene *PIGA* ativo, cuja mutação é suficiente para causar a deficiência de PIGA. As mutações patogênicas na HPN ocorrem em um progenitor hematopoético inicial que é capaz de originar eritrócitos, leucócitos e plaquetas. A progênie do clone *PIGA* mutado não possui a capacidade de produzir proteínas com "cauda PIG", incluindo várias que limitam a atividade do complemento; como resultado, os eritrócitos derivados de precursores deficientes de PIGA são extremamente sensíveis à lise pelo complexo de ataque à membrana C5b-C9 do sistema complemento. Os leucócitos compartilham a mesma deficiência, mas são menos sensíveis ao complemento do que os eritrócitos, e,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

portanto, os eritrócitos sofrem a maior parte do ataque. A hemólise noturna que dá o nome de HPN ocorre porque a fixação do complemento é reforçada pela diminuição do pH sanguíneo que acompanha o sono (devido à retenção de CO_2). No entanto, a maioria dos pacientes apresenta anemia e deficiência de ferro, resultante da hemólise intravascular crônica, de forma menos intensa.

A complicação mais temida da HPN é a trombose, que geralmente ocorre nos vasos abdominais, como a veia porta e a veia hepática. O estado protrombótico também está, de alguma forma, relacionado com a atividade excessiva do complemento, pois o Eculizimab, um anticorpo que se liga ao C5 e inibe a montagem do complexo de ataque de membrana C5b-C9, diminui consideravelmente a incidência de trombose, bem como o grau de hemólise intravascular. Eculizimab não apresenta efeito nos estágios iniciais da fixação do complemento, e os pacientes tratados continuam a desenvolver diferentes graus de hemólise extravascular por causa da deposição de C3b nas superfícies dos eritrócitos. A perda da atividade de C5b-C9 em pacientes que recebem Eculizimab representa um risco para infecções por *Neisseria*, particularmente sepse meningocócica; assim, todos os pacientes tratados devem ser vacinados contra *N. meningococcus*.

Anemia Hemolítica Autoimune

A anemia hemolítica autoimune é causada por anticorpos que se ligam a determinantes nas membranas dos eritrócitos. Estes anticorpos podem surgir espontaneamente ou ser induzidos por agentes exógenos, como fármacos ou produtos químicos. A anemia imuno-hemolítica é incomum e é classificada com base na (1) natureza do anticorpo e (2) na presença de condições predisponentes (resumidas na Tabela 12.4).

Tabela 12.4

Classificação das Anemias hemolíticas autoimunes

Tipo Anticorpo a Quente

Primária (idiopática)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Secundária: neoplasias de células B (p. ex., leucemia linfocítica crônica), distúrbios autoimunes (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico), fármacos (p. ex., α-metildopa, penicilina, quinidina)

Tipo Anticorpo a Frio

Aguda: infecção por *Mycoplasma*, mononucleose infecciosa
Crônica: idiopática, neoplasias linfoides de células B (p. ex., linfoma linfoplasmocítico)

O diagnóstico depende da detecção de anticorpos e/ou complemento nos eritrócitos. Pode ser realizado através do t*este direto de Coombs*, no qual os eritrócitos do paciente são incubados com anticorpos contra imunoglobulina humana ou complemento. Em casos de resultado positivo, esses anticorpos causam o aglomeramento dos eritrócitos (aglutinação). O *teste indireto de Coombs*, que avalia a capacidade do soro do paciente de aglutinar os eritrócitos que apresentam determinantes de superfície específicos, pode então ser utilizado para caracterizar o alvo do anticorpo.

Anemia Hemolítica Autoimune por Anticorpos a Quente

Nesta entidade, a hemólise resulta da ligação de autoanticorpos de alta afinidade aos eritrócitos, que então são removidos da circulação por fagócitos no baço e em outros sítios. Além da eritrofagocitose direta, o consumo incompleto, por macrófagos, dos eritrócitos ("células mordidas") revestidos pelo anticorpo, remove a membrana e transforma os eritrócitos em *esferócitos*, que são rapidamente destruídos no baço, assim como na esferocitose hereditária (descrita anteriormente). A anemia hemolítica autoimune de anticorpos a quente é causada por anticorpos de imunoglobulina G (IgG) ou (raramente) IgA que são ativos a 37°C. Mais de 60% dos casos são idiopáticos (primários), enquanto outros 25% são secundários a um distúrbio imunológico subjacente (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico) ou são induzidos por fármacos. A gravidade clínica é variável, mas a maioria dos pacientes tem anemia leve crônica e esplenomegalia moderada e não requer tratamento.

Os mecanismos de hemólise induzida por fármacos são variados e, em alguns casos, pouco compreendidos. Fármacos como a α-metildopa induzem a formação de autoanticorpos direcionados contra antígenos eritrocitários intrínsecos, em particular antígenos do grupo sanguíneo Rh. Presumivelmente, o fármaco de algum modo altera a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

imunogenicidade dos epítopos naturais e assim escapa da tolerância das células T (Cap. 5). Outros fármacos, como a penicilina, agem como haptenos, induzindo a produção de anticorpos por meio da ligação covalente às proteínas membranares dos eritrócitos. Alguns anticorpos reconhecem um fármaco na circulação e formam imunocomplexos que são depositados nas membranas dos eritrócitos. Assim, os anticorpos podem fixar o complemento ou agir como opsoninas, causando hemólise em ambos os casos.

Anemias Hemolíticas Autoimunes por Anticorpos a Frio

As anemias hemolíticas autoimunes por anticorpos a frio geralmente são causadas por anticorpos IgM de baixa afinidade que se ligam às membranas dos eritrócitos somente a temperaturas abaixo de 30°C, como se observa nas regiões distais do corpo (p. ex., orelhas, mãos e pés) em climas frios. Apesar de as IgM ligadas fixarem bem o complemento, as últimas etapas da cascata do complemento ocorrem de modo ineficiente em temperaturas inferiores a 37°C. Como resultado, a maioria das células com IgM ligada recruta algumas moléculas C3b, porém não são lisadas no ambiente intravascular. Quando essas células circulam em direção a áreas mais quentes, a fraca ligação do anticorpo IgM à membrana é rompida, mas o revestimento de C3b permanece. Como a C3b é uma opsonina (Cap. 2), as células são fagocitadas por macrófagos, principalmente no baço e no fígado; por isso, a hemólise é principalmente extravascular. A ligação da IgM pentavalente também resulta na ligação cruzada de eritrócitos e causa aglomeramento dos mesmos (*aglutinação*). A estase do sangue nos capilares, por causa da aglutinação, geralmente resulta no surgimento do *fenômeno de Raynaud* nas extremidades de indivíduos afetados. Em alguns casos, as aglutininas ao frio também são detectadas de modo transitório durante a recuperação de pneumonias causadas por *Mycoplasma* spp. e mononucleose infecciosa, desencadeando anemia leve de pouca importância clínica. Formas crônicas mais importantes de anemia hemolítica por aglutinina ao frio ocorrem em associação a certas neoplasias de células B ou como condição idiopática.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Anemia Hemolítica Decorrente de Traumatismo Mecânico dos Eritrócitos

A hemólise de eritrócitos devido à sua exposição a forças mecânicas anormais ocorre sob duas formas principais. A *hemólise traumática* clinicamente significativa às vezes é produzida por próteses valvares cardíacas defeituosas que podem criar fluxo sanguíneo suficientemente turbulento para cortar os eritrócitos (o efeito liquidificador). Mais comumente, ocorre incidentalmente durante uma atividade envolvendo golpes físicos repetidos de uma ou mais partes do corpo (p. ex., maratona, karatê, bater um tambor). A *anemia hemolítica microangiopática* é observada em estados patológicos nos quais pequenos vasos ficam parcialmente obstruídos ou estreitados por lesões que predispõem a passagem de eritrócitos a lesões mecânicas. A mais frequente dessas condições é a coagulação intravascular disseminada (CID) (ver mais adiante), na qual os vasos estão estreitados pela deposição intravascular de fibrina. Outras causas de anemia hemolítica microangiopática incluem hipertensão maligna, lúpus eritematoso sistêmico, púrpura trombocitopênica trombótica (TTP), síndrome hemolítico-urêmica (SHU) e câncer disseminado. A fragmentação mecânica dos eritrócitos (*esquizócitos*) leva à aparência de "células espiculadas", "células em capacete" e "células triangulares" nos esfregaços de sangue periférico (Fig. 12.7). Embora a hemólise microangiopática não seja geralmente um problema clínico importante por si só, muitas vezes aponta para uma condição subjacente grave.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

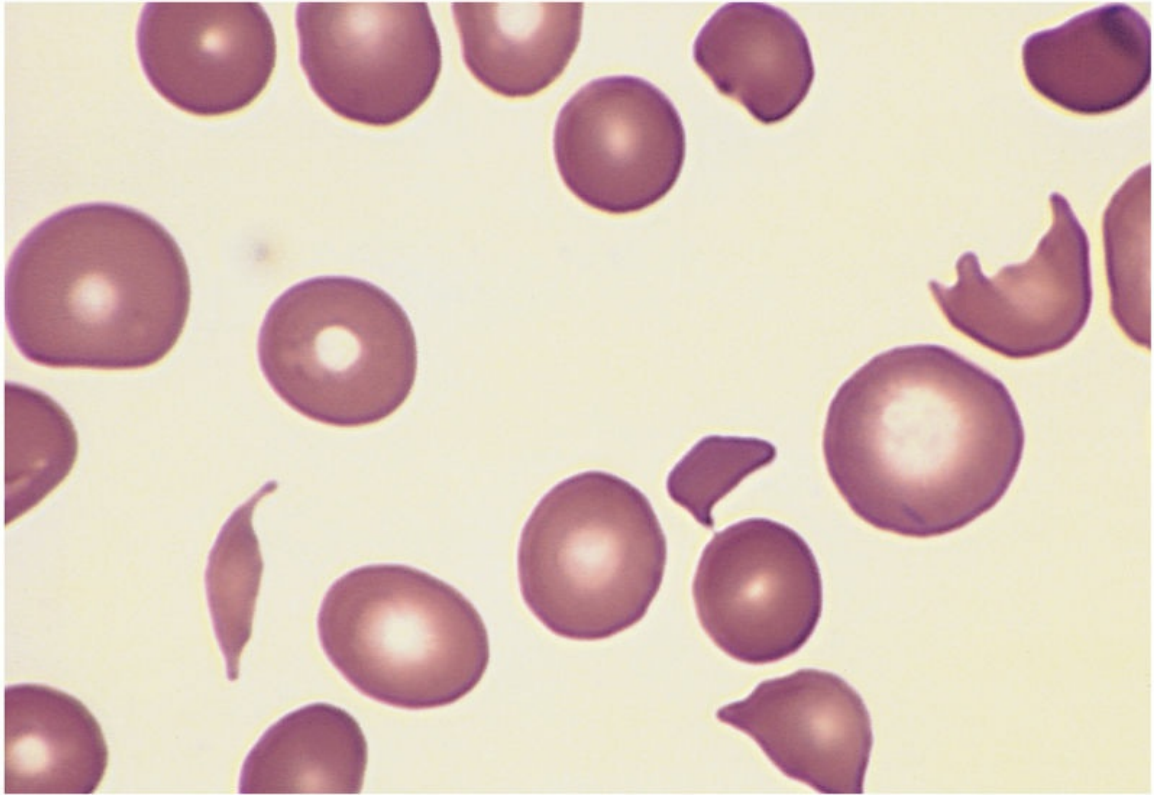



FIGURA 12.7 Anemia hemolítica microangiopática — esfregaço de sangue periférico. Essa amostra de um paciente com síndrome hemolítico-urêmica mostra vários eritrócitos fragmentados. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Malária

Estima-se que a malária afete 500 milhões de pessoas e mate mais de um milhão por ano, sendo uma das doenças mais importantes do ser humano. A malária é endêmica na Ásia e África; porém, com a globalização das viagens aéreas, são observados casos por todo o mundo. Ela é causada por um entre cinco tipos de protozoários. Entre eles, o mais importante é o *Plasmodium falciparum*, que causa a malária terciária maligna (malária falcípara), um sério distúrbio com alta taxa de mortalidade. As outras espécies de *Plasmodium* que infectam os seres humanos — *Plasmodium malariae, Plasmodium vivax, Plasmodium knowlesi* e *Plasmodium ovale* — causam doenças relativamente benignas. Todas as formas são transmitidas pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, e os seres humanos são o único reservatório

******ebook converter DEMO Watermarks*******

natural.

Patogenia

O ciclo evolutivo do plasmódio é complexo (Fig. 12.8). Como os mosquitos se alimentam de sangue humano, os *esporozoítos* são introduzidos pela saliva e em poucos minutos infectam as células hepáticas. Nestas, os parasitos se multiplicam rapidamente para formar um esquizonte contendo milhares de *merozoítos*. Após um período de dias a várias semanas, que varia de acordo com a espécie de *Plasmodium*, os hepatócitos infectados liberam os merozoítos, que rapidamente infectam os eritrócitos. Os parasitos intraeritrocitários podem continuar a reprodução assexuada para produzir mais merozoítos ou dar origem a *gametócitos* capazes de infectar o próximo mosquito faminto. Durante sua reprodução assexuada nos eritrócitos, cada uma das quatro formas da malária se desenvolve em *trofozoítos*. A fase sexual é completada quando o trofozoíto origina novos merozoítos, que são liberados através da lise das células.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

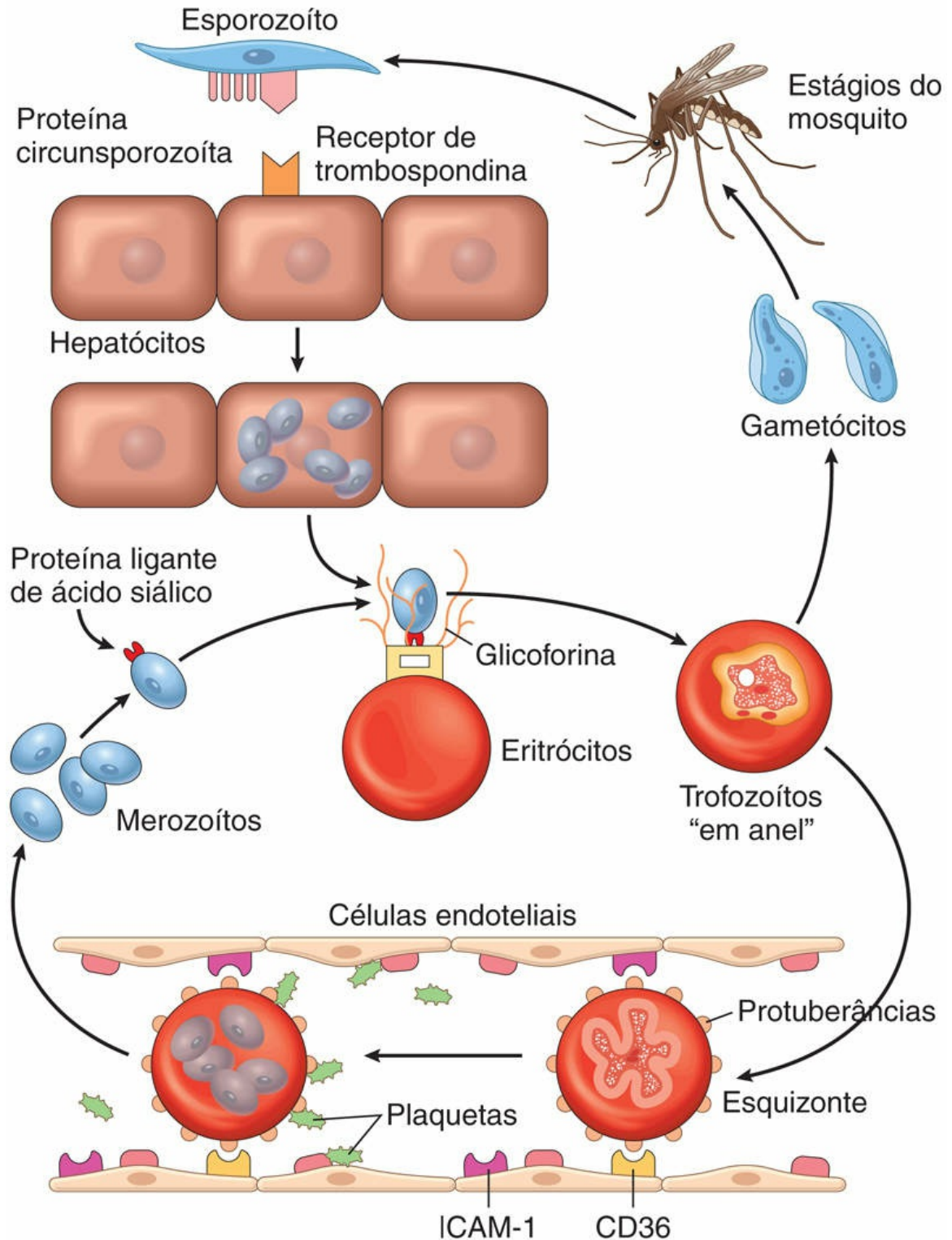



FIGURA 12.8 Ciclo de vida de *Plasmodium falciparum*. ICAM-1, molécula de adesão intercelular-1. (Ilustração do Dr. Jeffrey Joseph, Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Hospital, Boston, Massachusetts.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A malária fatal falcípara envolve frequentemente os pequenos vasos do cérebro, uma complicação conhecida como malária cerebral. Normalmente, os eritrócitos apresentam superfícies carregadas negativamente que interagem mal com células endoteliais. A infecção dos eritrócitos pelo *P. falciparum* induz o aparecimento de protuberâncias de superfície carregadas positivamente contendo proteínas codificadas por parasitos, que se ligam a moléculas de adesão expressas no endotélio ativado. Várias moléculas de adesão de células endoteliais, incluindo a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), parecem mediar essa interação, o que leva à captura dos eritrócitos nas vênulas pós-capilares. Infelizmente, em uma minoria de pacientes, principalmente crianças, esse processo envolve vasos cerebrais, que se tornam engurgitados e ocluídos.

Morfologia

Os trofozoítos de cada espécie de *Plasmodium* nos eritrócitos apresentam um aspecto um tanto distintivo, permitindo que observadores experientes determinem quais espécies são responsáveis por uma infecção a partir do exame dos esfregaços de sangue periférico, corados adequadamente. A destruição de eritrócitos leva à **anemia hemolítica**, acompanhada das suas características e dos achados laboratoriais. Um pigmento castanho derivado da hemoglobina, denominado **hematina,** característico da malária, é liberado dos eritrócitos rompidos e causa descoloração do baço, do fígado, dos linfonodos e da medula óssea. A ativação dos mecanismos de defesa no hospedeiro leva a uma hiperplasia marcante de fagócitos mononucleares que causa **esplenomegalia** maciça e hepatomegalia ocasional.

Características Clínicas

"Chuvas" de novos merozoítos são liberadas dos eritrócitos em intervalos de aproximadamente 24 horas para *P. knowlesi*, 48 horas para *P. vivax*, *P. ovale* e *P. falciparum* e 72 horas para o *P. malariae*. Os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

episódios de tremores, calafrios e febre coincidem com essa liberação. A anemia hemolítica, em graus variados de gravidade, é um achado constante. A *malária cerebral* associada ao *P. falciparum* progride rapidamente; convulsões, coma e morte costumam ocorrer entre dias a semanas. Felizmente, a malária falcípara mais frequentemente segue uma evolução crônica que pode ser pontuada a qualquer momento pela *febre de água negra*. O fator que serve como gatilho é obscuro para esta complicação incomum, que está associada à hemólise intravascular maciça, hemoglobinemia, hemoglobinúria e icterícia.

Com quimioterapia apropriada, o prognóstico para pacientes que apresentam a maioria das formas de malária é bom; no entanto, a malária falcípara está se tornando mais difícil de tratar devido ao surgimento de cepas resistentes aos fármacos. Devido às consequências potencialmente graves da doença, o diagnóstico precoce e o tratamento são importantes. A solução final é uma vacina eficaz, que tem sido muito pesquisada, mas ainda é uma possibilidade vaga.

Resumo

Anemias hemolíticas

Esferocitose Hereditária

- Distúrbio autossômico dominante causado por mutações que afetam o citoesqueleto da membrana dos eritrócitos, ocasionando a perda da membrana e eventual conversão dos eritrócitos em esferócitos, que são fagocitados e removidos no baço.
- Manifestada por anemia, esplenomegalia.

Anemia Falciforme

- Distúrbio autossômico recessivo resultante de mutação na β-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

globina que causa a autoassociação da hemoglobina desoxigenada em longos polímeros que distorcem o eritrócito.
- Oclusão dos vasos por células falciformes causa crises dolorosas e infarto tecidual, particularmente na medula óssea e baço.
- Lesões à membrana dos eritrócitos causadas por repetidos episódios de afoiçamento resultam em anemia hemolítica em grau variável, de moderado a grave.
- Os pacientes apresentam alto risco de desenvolver infecções bacterianas e acidente vascular encefálico.

Talassemias

- Distúrbios autossômicos codominantes causados por mutações na α- ou β-globina que reduzem a síntese da hemoglobina e resultam em anemia microcítica e hipocrômica. Na β-talassemia, cadeias de α-globina não pareadas formam agregados que danificam os precursores dos eritrócitos e prejudicam ainda mais a eritropoese.

Deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase (G6PD)

- Distúrbio ligado ao cromossomo X e causado por mutações que desestabilizam a G6PD tornando os eritrócitos suscetíveis a lesões oxidativas.

Anemias Hemolíticas Autoimunes

- Causadas por anticorpos contra constituintes normais dos eritrócitos ou antígenos modificados por haptenos (como fármacos).
- A ligação do anticorpo resulta na opsonização dos eritrócitos e hemólise extravascular ou (raramente) na fixação do complemento e hemólise intravascular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Malária

- Parasito intracelular dos eritrócitos que causa hemólise crônica de gravidade variada.
- A malária falcípara pode ser fatal devido à propensão dos eritrócitos infectados aderirem aos pequenos vasos no cérebro (malária cerebral).

Anemias causadas por diminuição da eritropoese

Entre as anemias desencadeadas pela diminuição da eritropoese estão as anemias causadas pelo suprimento inadequado de nutrientes a partir da alimentação, particularmente ferro, ácido fólico e vitamina B_{12}. Outras anemias desse tipo são aquelas associadas à insuficiência da medula óssea (anemia aplásica), inflamação sistêmica (anemia da inflamação crônica) ou infiltração da medula óssea por células tumorais ou inflamatórias (anemia mielotísica). Nesta seção, alguns exemplos comuns desses tipos de anemias serão discutidos individualmente.

Anemia Ferropriva

A deficiência de ferro é a deficiência nutricional mais comum do mundo e desencadeia sinais e sintomas clínicos que estão relacionados principalmente com a anemia. Aproximadamente 10% das pessoas que vivem em países desenvolvidos e cerca de 25% a 50% daquelas em países em desenvolvimento estão anêmicas. Em ambas as situações, a causa mais frequente da anemia é a deficiência de ferro. Os fatores responsáveis pela deficiência de ferro diferem, em certo grau, entre vários grupos de populações e a melhor forma de analisá-los é dentro do contexto do metabolismo normal do ferro.

O teor corporal total de ferro situa-se na faixa de 2,5 g nas mulheres e 3,5 g nos homens. Cerca de 80% do ferro funcional do corpo está

******ebook converter DEMO Watermarks*******

presente na hemoglobina, e o restante encontra-se na mioglobina e nas enzimas que contêm ferro (p. ex., catalase, citocromos). O reservatório de armazenamento de ferro, representado pela hemossiderina e pela ferritina no fígado, baço, medula óssea e músculo esquelético, contém aproximadamente 15 a 20% do ferro total corporal. Como a *ferritina sérica* deriva, em grande parte, desse reservatório de armazenamento, seu nível constitui um bom indicador da suficiência das reservas corporais de ferro. A *avaliação do ferro na medula óssea* é outro método confiável, porém mais invasivo, para estimar a reserva desse elemento. O ferro é transportado no plasma ligado à proteína *transferrina*. Nos indivíduos normais, a transferrina apresenta-se saturada em cerca de 33% com ferro, produzindo níveis séricos que atingem, em média, 120 μg/dL nos homens e 100 μg/dL nas mulheres. Por conseguinte, a capacidade total de ligação de ferro do soro situa-se na faixa de 300 a 350 μg/dL.

Devido à alta prevalência da deficiência de ferro, pressões evolutivas produziram vias metabólicas que estão fortemente inclinadas para a retenção de ferro. O ferro é perdido em uma taxa de 1 a 2 mg/dia através da descamação de células epiteliais da mucosa e da pele e essa perda precisa ser balanceada pela absorção do ferro proveniente da dieta, mecanismo que é altamente regulado (descrito mais adiante). A ingestão dietética diária no mundo ocidental é de cerca de 10 a 20 mg de ferro. A maior parte encontra-se no grupo heme de carnes e aves, e o restante presente na forma de ferro inorgânico nos vegetais. Cerca de 20% do heme e 1 a 2% do ferro não heme são absorvíveis; por isso, a média dietética do mundo ocidental contém ferro suficiente para compensar as perdas fixas diárias.

A regulação da absorção do ferro ocorre no duodeno (Fig. 12.9). Após a redução pela redutase férrica, o ferro ferroso (Fe^{2+}) é transportado através da membrana apical pelo transportador de metal divalente 1 (DMT1). Em seguida, um segundo transportador, a ferroportina, move o ferro do citoplasma para o plasma através da membrana basolateral. O ferro recém-absorvido é então oxidado pela hefaestina e pela ceruloplasmina para ferro férrico (Fe^{3+}), a forma que se liga à transferrina. Tanto o DMT1 quanto a ferroportina estão

******ebook converter DEMO Watermarks*******

amplamente distribuídos no corpo e participam do transporte de ferro em outros tecidos também. Como representado na Figura 12.9 (painel central), parte do ferro que penetra nos enterócitos é liberada para a transferrina pela ferroportina, enquanto o restante é incorporado à ferritina citoplasmática e perdido através da descamação das células da mucosa.

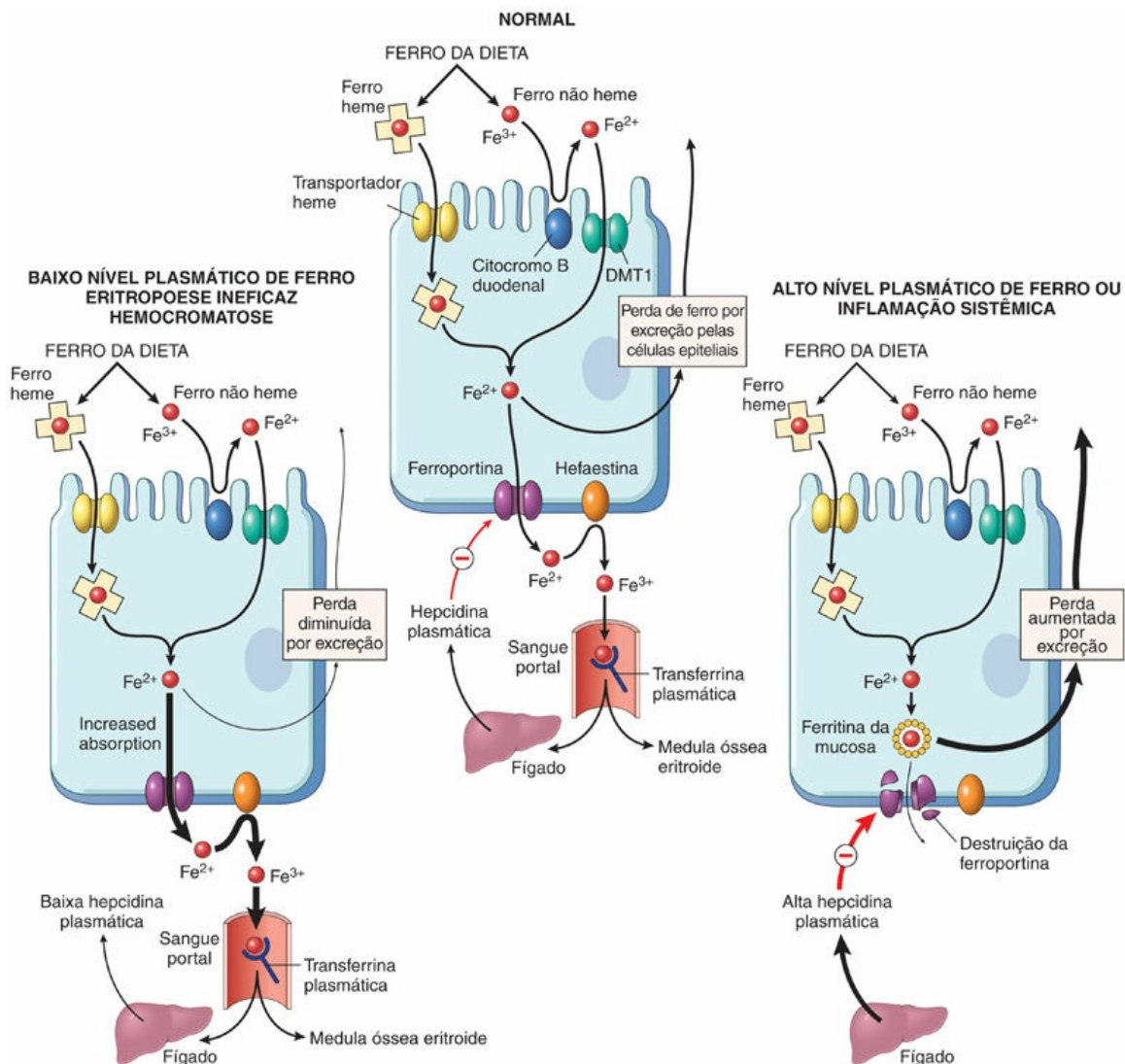



FIGURA 12.9 Regulação da absorção de ferro. A captação de ferro heme e não heme pelas células epiteliais duodenais, discutida no texto, está representada na figura. Quando os locais de armazenamento do corpo estão repletos de ferro e a atividade eritropoética é normal, a hepcidina plasmática equilibra a absorção e a perda de ferro para manter a homeostase do ferro, mediante a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

regulação negativa da ferroportina e limitação da absorção de ferro (painel do meio). A hepcidina aumenta em condições de inflamação sistêmica ou quando os níveis de ferro são altos, diminuindo a absorção de ferro e aumentando a perda de ferro por meio da sua excreção pelos duodenócitos (painel direito), e diminui quando há baixo nível de ferro plasmático ou hemocromatose primária, o que causa aumento da absorção de ferro (painel esquerdo) com excreção reduzida. *DMT1*, transportador de metal divalente 1.

A fração de ferro que é absorvida é regulada pela hepcidina, um pequeno peptídeo sintetizado e secretado pelo fígado de forma dependente de ferro. Em geral, altos níveis de ferro plasmático aumentam a produção de hepcidina, enquanto baixos níveis de ferro o suprimem. No entanto, a produção de hepcidina também é sensível à inflamação e aos fatores liberados dos eritroblastos na medula óssea. Especificamente, os níveis de hepcidina aumentam em relação à inflamação sistêmica devido aos efeitos diretos de mediadores inflamatórios como a IL-6 nos hepatócitos e no estabelecimento de hematopoese ineficaz, que é marcada pelo aumento do número de eritroblastos na medula óssea. A hepcidina circula para o duodeno, onde se liga à ferroportina e induz sua internalização e degradação. Assim, quando as concentrações de hepcidina estão elevadas (Fig. 12.9, painel direito), quando os níveis séricos de ferro são altos ou há inflamação sistêmica, os níveis de ferroportina caem e mais ferro é incorporado à ferritina citoplasmática e consequentemente perdido por excreção. Por outro lado, quando os níveis de hepcidina estão baixos (Fig. 12.9, painel esquerdo), quando há deficiência de ferro, hematopoese ineficaz ou defeitos genéticos que levam à hemocromatose primária (Cap. 16), o transporte basolateral de ferro torna-se aumentado. Na deficiência de ferro, a supressão da hepcidina é benéfica, pois ajuda a corrigir a deficiência, mas níveis inadequadamente baixos de hepcidina, como na hemocromatose primária, acabam levando a uma sobrecarga de ferro sistêmica.

Patogenia

A deficiência de ferro ocorre em virtude de várias situações:

- **A perda sanguínea crônica é a causa mais importante de**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

anemia ferropriva no mundo ocidental. As fontes mais comuns de sangramento incluem o trato gastrointestinal (p. ex., úlceras pépticas, câncer de cólon, hemorroidas) e o trato genital feminino (p. ex., menorragia, metrorragia, câncer endometrial).

- **Nos países em desenvolvimento, a carência dietética e a baixa biodisponibilidade em função de dietas predominantemente vegetarianas são as causas mais comuns da deficiência de ferro.** Nos Estados Unidos, a baixa ingestão de ferro é um motivo incomum, porém em alguns casos, como em crianças alimentadas exclusivamente de leite, em pessoas de condições socioeconômicas baixas, idosos e adolescentes que se alimentam principalmente de lanches rápidos, a baixa ingestão é o principal fator da deficiência de ferro.
- Aumento da demanda não suprida pela ingestão normal alimentar ocorre no mundo todo durante a gestação e na infância.
- A má absorção pode ocorrer nos casos de doença celíaca ou após uma gastrectomia (Cap. 15).

Independentemente da causa, a deficiência de ferro se desenvolve insidiosamente. Primeiramente, as reservas de ferro são esgotadas, marcadas pela redução da ferritina sérica e a ausência de coloração atribuível ao ferro na medula óssea. Essas alterações são acompanhadas pela diminuição do ferro sérico e aumento de transferrina sérica. Por fim, a capacidade de sintetizar hemoglobina, mioglobina e outras proteínas que contêm ferro fica reduzida, o que leva à anemia microcítica, problemas no desempenho cognitivo e capacidade laboral, e até mesmo comprometimento da resposta imune.

Características Clínicas

Na maioria dos casos, a anemia ferropriva apresenta grau leve e é assintomática. Manifestações clínicas inespecíficas, como fraqueza, apatia e palidez, podem estar presentes em casos graves. Nos casos de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

longa duração, anormalidades ungueais, incluindo o afinamento, achatamento e "unha em forma de colher", podem ser observadas. Uma complicação característica neurocomportamental curiosa consiste no desenvolvimento da *pica*, uma compulsão patológica por comer coisas não alimentares, como sujeira ou terra.

Nos esfregaços de sangue periférico, observam-se eritrócitos *microcíticos* e *hipocrômicos* (Fig. 12.10). O critério de diagnóstico inclui anemia, índices de eritrócitos hipocrômicos e microcíticos, níveis séricos baixos de ferritina e ferro, baixa saturação de transferrina, aumento da capacidade total de ligação do ferro e, em última instância, resposta à terapia com ferro. Por razões desconhecidas, a contagem de plaquetas geralmente encontra-se elevada. Os níveis de eritropoietina estão elevados, mas a resposta da medula óssea é atenuada pela deficiência de ferro; consequentemente, a celularidade medular geralmente é apenas um pouco elevada.

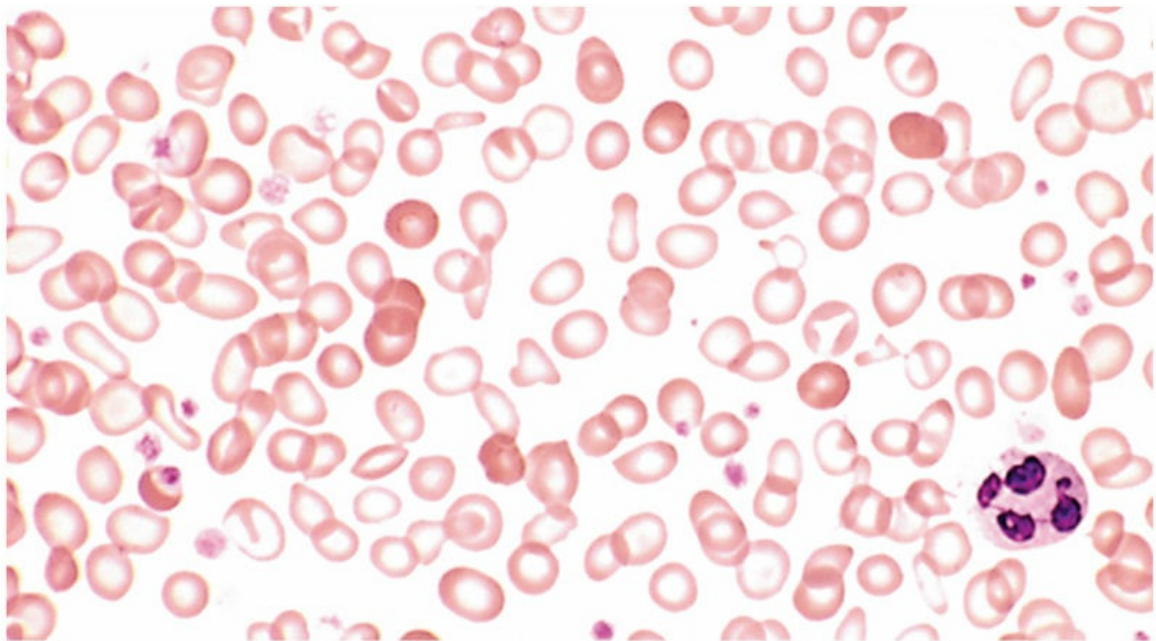



FIGURA 12.10 Anemia por deficiência de ferro — esfregaço de sangue periférico. Observe o aumento da palidez central da maioria dos eritrócitos. Destacam-se as células dispersas, totalmente hemoglobinizadas, de uma recente transfusão de sangue. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As pessoas normalmente morrem com anemia ferropriva, porém praticamente nunca causada por ela. Um fator importante consiste no fato de que, nos indivíduos bem nutridos, a anemia microcítica hipocrômica não é uma doença, mas o sintoma de algum distúrbio subjacente.

Anemia da Inflamação Crônica

Muitas vezes denominada anemia da doença crônica, a anemia associada à inflamação crônica é a forma mais comum de anemia em pacientes hospitalizados. Superficialmente assemelha-se à anemia ferropriva, mas surge, em vez disso, pela supressão da eritropoese pela inflamação sistêmica. A inflamação sustentada está associada a diversos distúrbios:

- Infecções microbianas crônicas, como osteomielite, endocardite bacteriana e abscesso pulmonar.
- Distúrbios imunológicos crônicos, como artrite reumatoide e enterite regional.
- Neoplasias, como linfoma de Hodgkin e carcinomas do pulmão e da mama.

Patogenia

A anemia por doença crônica deve-se aos altos níveis de hepcidina plasmática, que bloqueiam a transferência de ferro aos precursores eritroides por meio da regulação negativa da ferroportina nos macrófagos. Os níveis elevados de hepcidina são causados por citocinas proinflamatórias como a IL-6, que aumenta a síntese hepática de hepcidina. Além disso, a inflamação crônica atenua a síntese de eritropoietina pelo rim, reduzindo a produção de eritrócitos pela medula. As vantagens funcionais dessas adaptações face à inflamação sistêmica não são claras; elas podem objetivar a inibição do crescimento de microrganismos dependentes de ferro ou o aumento de certos aspectos da imunidade do hospedeiro.

Características Clínicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Como na anemia ferropriva, os níveis de ferro sérico geralmente estão baixos na anemia da doença crônica, e os eritrócitos podem estar levemente hipocrômicos e microcíticos. Entretanto, ao contrário da anemia ferropriva, o armazenamento de ferro da medula óssea e a ferritina sérica encontram-se aumentados e a capacidade total de ligação do ferro está reduzida. A administração de eritropoietina e ferro pode melhorar o quadro anêmico, mas somente o tratamento efetivo da condição subjacente apresenta caráter curativo.

Anemias Megaloblásticas

As duas principais causas da anemia megaloblástica são a deficiência de folato e a deficiência de vitamina B_{12}. Ambas as vitaminas são necessárias para a síntese de DNA, e os efeitos da sua deficiência na hematopoese são essencialmente idênticos. No entanto, as causas e consequências da deficiência de folato e vitamina B_{12} diferem em aspectos importantes. Em primeiro lugar, analisaremos algumas características comuns e depois discutiremos aquelas que são específicas para deficiência de folato e vitamina B_{12}.

Patogenia

A anemia megaloblástica ocorre devido a defeitos metabólicos que levam a uma biossíntese inadequada da timidina, um dos blocos de construção do DNA. Como discutiremos, o folato e a vitamina B_{12} são ambos fatores essenciais para a síntese de timidilato, que é necessário para a replicação do DNA. A deficiência de timidina causa anormalidades nas células que se dividem rapidamente em todo o corpo, mas a medula hematopoética é mais gravemente afetada. Como a síntese do RNA e de elementos citoplasmáticos segue a taxa normal e, por conseguinte, supera a do núcleo, os precursores hematopoéticos apresentam *assincronia nuclear citoplasmática* (descrita mais adiante). Esse desarranjo de maturação contribui para o desenvolvimento do quadro anêmico sob diversas formas. Vários progenitores dos eritrócitos apresentam uma deficiência tão marcante na síntese do DNA que sofrem apoptose na medula (hematopoese ineficaz). Outros

******ebook converter DEMO Watermarks*******

se diferenciam em eritrócitos, porém o fazem após poucas divisões celulares, diminuindo ainda mais a produção de células. Os precursores dos granulócitos e das plaquetas são também afetados (não tão gravemente), e a maioria dos pacientes apresenta pancitopenia (anemia, trombocitopenia e granulocitopenia).

Morfologia

Certas características morfológicas são comuns a todas as formas de anemia megaloblástica. A medula óssea é marcadamente hipercelular e contém numerosos progenitores eritroides megaloblásticos. Os **megaloblastos** são maiores que os progenitores eritroides normais (normoblastos) e apresentam cromatina nuclear delicada e finamente reticulada (indicativo de imaturidade nuclear). À medida que os megaloblastos se diferenciam e adquirem hemoglobina, o núcleo retém sua cromatina finamente distribuída e não sofre a condensação da cromatina típica dos normoblastos, um exemplo clássico de assincronia núcleo-citoplasma. Os precursores granulocíticos também demonstram assincronia nucleocitoplasmática, originando **metamielócitos gigantes**. Os megacariócitos também podem ser anormalmente grandes e apresentar núcleos bizarros e multilobados.

No sangue periférico, a alteração inicial é o aparecimento de **neutrófilos hipersegmentados** (Fig. 12.11) que surgem antes do desenvolvimento da anemia. Os neutrófilos normais apresentam três ou quatro lóbulos nucleares, mas nas anemias megaloblásticas normalmente apresentam cinco ou mais. Os eritrócitos geralmente incluem **macro-ovalócitos grandes**, com volume corpuscular médio superior a 110 fL (normal: 82-92 fL). Embora os macrócitos apareçam hipercrômicos, na realidade a concentração de hemoglobina está normal. Plaquetas grandes, disformes, também podem ser observadas. Alterações morfológicas em outros sistemas, especialmente no trato gastrointestinal, também ocorrem, originando outras manifestações clínicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

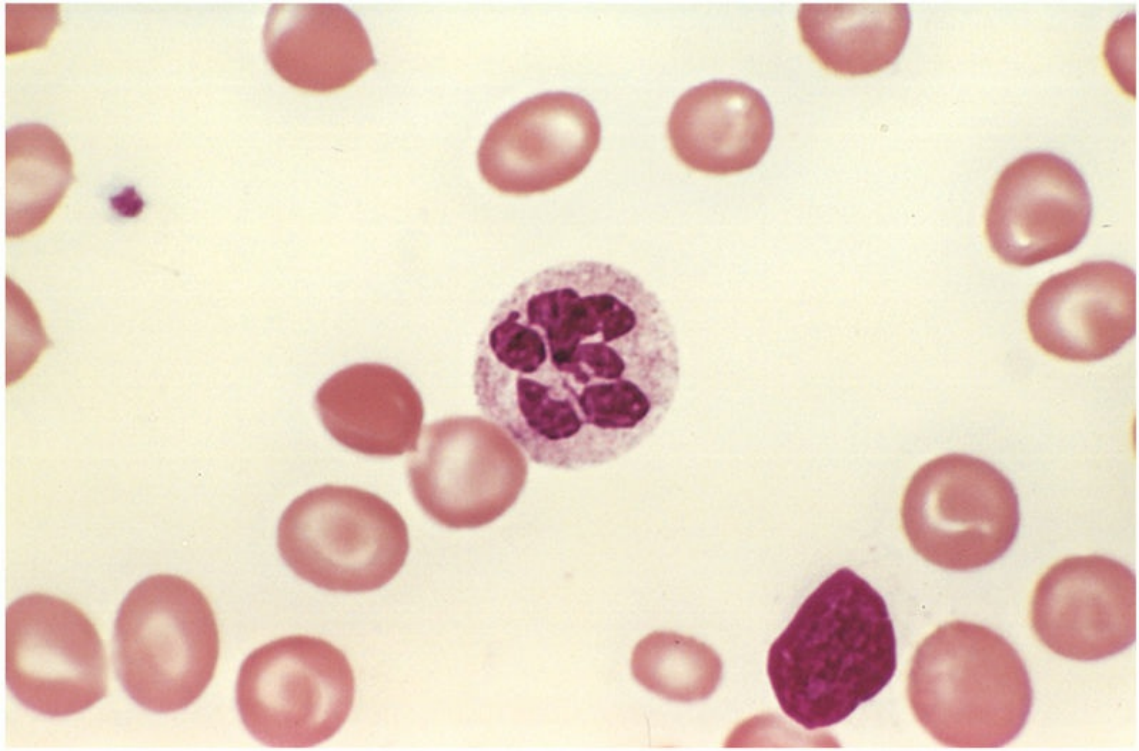



FIGURA 12.11 Anemia megaloblástica. Esfregaço de sangue periférico mostra um neutrófilo hipersegmentado com um núcleo de seis lobos. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Anemia por Deficiência de Folato (Ácido Fólico)

A deficiência de folato geralmente ocorre por ingestão alimentar inadequada, às vezes complicada pelo aumento da demanda metabólica. Embora o folato esteja presente em praticamente todos os alimentos, ele é destruído em cerca de 10 a 15 minutos de cozimento e, como resultado, as reservas de folato são insuficientes em um número surpreendente de pessoas saudáveis. O risco de deficiência de folato é maior naqueles com uma dieta pobre (os socioeconomicamente desfavorecidos, os indigentes e os idosos) ou aqueles com necessidades metabólicas aumentadas (mulheres grávidas e pacientes com anemias hemolíticas crônicas, como anemia falciforme).

A deficiência também pode surgir por problemas de absorção ou metabolismo. Os folatos alimentares estão predominantemente sob a forma de poliglutamato e devem ser separados em monoglutamatos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para absorção. Essa conversão é inibida por alimentos ácidos e substâncias encontradas no feijão e outras leguminosas. Alguns fármacos, como a fenitoína, também interferem na absorção de folato, enquanto outros, como o metotrexato, inibem o metabolismo do folato. Distúrbios de má absorção, como *doença celíaca* e *espru tropical*, que afetam o terço superior do intestino delgado, onde o folato é absorvido, também podem prejudicar a absorção de folato.

Patogenia

O metabolismo e as funções do folato são complexos. Mas é relevante saber que sua conversão dentro das células de di- hidrofolato para tetra-hidrofolato pela *di-hidrofolato redutase* é particularmente importante. O tetra-hidrofolato age como receptor e doador de unidades de carbono em várias reações necessárias para a síntese de desoxitimidina monofosfato (dTMP). Se o armazenamento intracelular de folato falhar, a dTMP é sintetizada em quantidade insuficiente e a replicação do DNA é bloqueada, levando à anemia megaloblástica.

Características Clínicas

O início da anemia por deficiência de folato é insidioso, associado a sintomas inespecíficos, como fraqueza e cansaço. O quadro clínico pode ser complicado pela coexistência de deficiência de outras vitaminas, especialmente em indivíduos etilistas. Como as células que revestem o trato gastrointestinal, do mesmo modo que as do sistema hematopoético, renovam-se rapidamente, os sintomas referentes ao trato alimentar, como úlceras linguais, são comuns. Diferentemente da anemia por deficiência de vitamina B_{12} (descrita mais adiante), as anormalidades neurológicas não ocorrem.

O diagnóstico da anemia megaloblástica é rapidamente realizado a partir do exame de esfregaços do sangue periférico e da medula óssea. A melhor maneira de distinguir a anemia por deficiência de folato da anemia causada pela deficiência da vitamina B_{12} consiste na mensuração dos níveis de folato e vitamina B_{12} no soro e nos eritrócitos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Anemia por Deficiência de Vitamina B_{12} (Cobalamina) — Anemia Perniciosa

A vitamina B_{12} está amplamente presente nos alimentos, é resistente ao cozimento e à ebulição e é sintetizada pela microbiota intestinal. Assim, ao contrário da folato, a deficiência de vitamina B_{12} praticamente nunca é causada pela ingestão inadequada, exceto em vegetarianos que evitam intencionalmenteo leite e os ovos. Em vez disso, as deficiências geralmente surgem devido a alguma anormalidade que interfere na absorção de vitamina B_{12}, um processo complexo envolvendo as seguintes etapas:

1. A digestão péptica libera a vitamina B_{12} proveniente da dieta, permitindo sua ligação à proteína salivar denominada *haptocorrina*.
2. Na entrada no duodeno, os complexos haptocorrina-B_{12} são processados por proteases pancreáticas; ocorre então a liberação da vitamina B_{12}, que se liga ao *fator intrínseco* secretado pelas células parietais da mucosa do fundo gástrico.
3. Os complexos fator intrínseco-B_{12} atravessam o íleo distal e se ligam à cubilina, um receptor do fator intrínseco, sendo em seguida transportados para os enterócitos.
4. A vitamina B_{12} absorvida é transferida através das membranas basolaterais dos enterócitos para as *transcobalaminas* plasmáticas, que conduzem a vitamina B_{12} ao fígado e outras células do corpo.

Após a absorção, o corpo administra vitamina B_{12} de forma muito eficiente. É armazenada no fígado, que normalmente contém reservas suficientes para suportar as necessidades corporais de 5 a 20 anos. Devido a esses grandes estoques hepáticos, apresentações clínicas de deficiência de vitamina B_{12} normalmente ocorrem após anos de má absorção.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Patogenia

A causa mais frequente de deficiência de vitamina B_{12} é a *anemia perniciosa*. Acredita-se que seja resultado de um ataque autoimune na mucosa gástrica que suprime a produção de fator intrínseco. Histopatologicamente, há uma *gastrite atrófica crônica* marcada pela perda de células parietais, um infiltrado linfoplasmocitário proeminente e alterações megaloblásticas nas células mucosas semelhantes às encontradas em precursores eritroides. O soro dos pacientes mais afetados contém vários tipos de *autoanticorpos* que bloqueiam a ligação da vitamina B_{12} ao fator intrínseco ou impedem a ligação do complexo fator intrínseco–vitamina B_{12} à cubilina. Os autoanticorpos são úteis para o diagnóstico, mas acredita-se que não sejam a causa principal da patologia gástrica; em vez disso, parece que uma *resposta de células T autorreativas* inicia a lesão da mucosa gástrica e desencadeia a formação dos autoanticorpos. Quando a massa de células secretoras de fatores intrínsecos cai para menos de um limiar (e as reservas de vitamina B_{12} armazenadas são esgotadas), a anemia se desenvolve.

Outras causas de má absorção de vitamina B_{12} incluem *gastrectomia* (desencadeia a perda de células produtoras de fatores intrínsecos), ressecção ileal (resultando em perda de células de absorção dos complexos de vitamina B_{12}–fator intrínseco) e distúrbios que perturbam a função do íleo distal (como a *doença de Crohn*, o *espru tropical* e a *doença de Whipple*). Particularmente em pessoas idosas, a *atrofia gástrica* e a *acloridria* podem interferir com a produção de ácido e pepsina, que são necessários para liberar a vitamina B_{12} da sua forma ligada encontrada nos alimentos.

Os defeitos metabólicos responsáveis pela anemia da deficiência de vitamina B_{12} estão interligados com o metabolismo do folato. A vitamina B_{12} é necessária para a reciclagem de tetra-hidrofolato, que, como descrito anteriormente, é a forma de folato necessária para síntese do DNA. De acordo com essa relação, a anemia da deficiência de vitamina B_{12} é revertida com a administração de folato.

Em contrapartida, a administração de folato não previne e pode de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fato piorar determinados sintomas neurológicos específicos da deficiência de vitamina B_{12}. As principais lesões neurológicas associadas à deficiência de vitamina B_{12} são a desmielinização das colunas posterior e lateral da medula espinal, às vezes começando nos nervos periféricos. Com o tempo, a degeneração axonal pode ocorrer. A gravidade das manifestações neurológicas não está relacionada com o grau de anemia. De fato, a doença neurológica pode ocorrer na ausência de anemia megaloblástica evidente.

Características Clínicas

As manifestações clínicas da deficiência de vitamina B_{12} são inespecíficas. Como todas as anemias, os achados incluem palidez, cansaço e, em casos graves, dispneia e até insuficiência cardíaca congestiva. A destruição acentuada de progenitores eritroides por causa da eritropoese ineficaz pode causar *icterícia leve*, e alterações megaloblásticas no epitélio da orofaringe podem produzir uma língua "carnuda". A *doença da medula espinal* inicia-se com dormência simétrica, formigamento e ardência nos pés e mãos, seguidos por instabilidade da marcha e perda de noção posicional, particularmente dos dedos dos pés. Apesar de a anemia responder bem à administração parenteral de vitamina B_{12}, as manifestações neurológicas normalmente não se resolvem. Como discutido no Capítulo 15, pacientes com anemia perniciosa apresentam maior risco de desenvolver carcinoma gástrico.

Os achados que suportam o diagnóstico de deficiência de vitamina B_{12} incluem (1) baixos níveis séricos de vitamina B_{12}, (2) níveis séricos de folato normais ou elevados, (3) anemia macrocítica moderada a grave, (4) leucopenia com granulócitos hipersegmentados e (5) acentuada resposta reticulocitária (dentro de 2 a 3 dias) à administração parenteral de vitamina B_{12}. A anemia perniciosa está associada a todos esses achados bem como à presença de anticorpos séricos contra fatores intrínsecos.

Anemia Aplásica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A anemia aplásica é definida como um distúrbio no qual as células-tronco multipotentes mieloides encontram-se suprimidas, resultando na insuficiência da medula óssea e pancitopenia. A medula é muitas vezes praticamente desprovida de elementos hematopoéticos reconhecíveis. É importante distingui-la da aplasia eritroide pura, na qual somente os progenitores eritroides são afetados, e a anemia é a única manifestação.

Patogenia

A patogenia da anemia aplásica não é totalmente compreendida, mas duas etiologias principais foram descritas: uma supressão extrínseca, imunomediada, dos progenitores da medula, e uma anormalidade intrínseca das células-tronco. Estudos experimentais se concentraram em um modelo no qual as células T ativadas suprimem as células-tronco hematopoéticas. A hipótese é que as células-tronco são primeiramente alteradas antigenicamente pela exposição aos fármacos, agentes infecciosos ou outros agentes lesivos ambientais não identificados. Isso provoca uma resposta imune celular, durante a qual as células T_H1 ativadas produzem citocinas, como interferon (IFN-γ) e TNF que suprimem e matam progenitores hematopoéticos. Este quadro é apoiado por experimentos com terapia imunossupressora direcionada contra células T, que restaura a hematopoese em 60% a 70% dos pacientes.

Alternativamente, **a noção de que a anemia aplásica resulta de uma anormalidade intrínseca das células-tronco é suportada por observações que mostram que 5% a 10% dos pacientes apresentam defeitos hereditários na telomerase**, que, como mencionado anteriormente, é necessária para a manutenção e a estabilidade dos cromossomos. A hipótese é que o defeito na telomerase leva à senescência prematura de células-tronco hematopoéticas. Mais interessantemente, as células da medula óssea, em 50% dos casos, têm telômeros curtos, possivelmente decorrentes de defeitos ainda não descobertos na telomerase ou replicação excessiva de células-tronco hematopoéticas. Estes dois mecanismos não são mutuamente exclusivos, porque as células-tronco geneticamente alteradas (p. ex.,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aquelas com telômeros anormais) também podem expressar “neoantígenos” que servem como alvos para um ataque de células T.

Características Clínicas

A anemia aplásica pode ocorrer em qualquer idade e em ambos os sexos. A progressão lenta da anemia causa o desenvolvimento insidioso de fraqueza, palidez e dispneia. Trombocitopenia frequentemente se manifesta por petéquias e equimoses. A neutropenia pode ser um fator para o desenvolvimento de infecções graves.

É importante distinguir a anemia aplásica das anemias causadas por infiltração medular (anemia mielotísica), “leucemia aleucêmica” e doenças granulomatosas. Estas podem apresentar manifestações clínicas similares, porém são facilmente diferenciadas pelo exame da medula óssea. A anemia aplásica não causa esplenomegalia; se presente, outro diagnóstico deve ser investigado.

O prognóstico é imprevisível. A suspensão das medicações em alguns casos leva à remissão, mas isso é considerado uma exceção. O transplante de células-tronco hematopoéticas frequentemente é curativo, particularmente em pacientes não transfundidos, com menos de 40 anos de idade. As transfusões sensibilizam os pacientes aos aloantígenos, levando ao desenvolvimento de altas taxas de rejeição do enxerto; assim sendo, as transfusões devem ser evitadas em indivíduos elegíveis para transplante. Para o sucesso do transplante é necessário o condicionamento do paciente com altas doses de radiação imunossupressora ou quimioterapia, reforçando a ideia de que a autoimunidade apresenta um papel importante no desenvolvimento dessa doença. Como mencionado anteriormente, os pacientes, nos quais o transplante não é indicado, frequentemente se beneficiam com a terapia imunossupressora.

Anemia Mielotísica

A anemia mielotísica é causada pela infiltração extensiva da medula por tumores ou outras lesões. Está mais comumente associada ao câncer metastático de pulmão, mama ou próstata. Outros tumores,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tuberculose avançada, distúrbios de armazenamento lipídico e osteosclerose podem causar um quadro clínico semelhante. As principais manifestações incluem anemia e trombocitopenia; em geral, a série leucocitária é a menos afetada. Eritrócitos caracteristicamente disformes, alguns semelhantes a lágrimas, são observados no sangue periférico. Precursores imaturos de granulócitos e eritrócitos também podem estar presentes (*leucoeritroblastose*) em associação a uma leve leucocitose. O tratamento é direcionado para a condição subjacente.

Resumo

Anemia causada por diminuição da eritropoese

Anemia Ferropriva

- Causada por hemorragias crônicas ou ingestão inadequada de ferro; resulta na síntese insuficiente de hemoglobina e eritrócitos hipocrômicos e microcíticos.

Anemia Causada por Doença Crônica

- Causada por citocinas inflamatórias, que aumentam os níveis de hepcidina e, desse modo, sequestram o ferro dentro dos macrófagos, além de suprimir a produção de eritropoietina.

Anemia Megaloblástica

- Causada pela deficiência de folato ou vitamina B_{12}, que causa uma síntese inadequada de timidina e replicação de DNA defeituosa.
- Resulta em precursores hematopoéticos anormalmente grandes (megaloblastos), hematopoese ineficaz, anemia macrocítica e pancitopenia (na maioria dos casos).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Anemia Aplásica

- Causada por insuficiência da medula óssea (hipocelularidade) devido a vários fatores, incluindo a exposição a toxinas e radiação, reações idiossincráticas a substâncias e vírus, e defeitos herdados na telomerase e no reparo do DNA.

Anemia Mielotísica

- Causada pela substituição da medula por processos infiltrativos, como carcinoma metastático e doença granulomatosa.
- Induz o aparecimento no sangue periférico de precursores imaturos de eritrócitos e granulócitos (leucoeritroblastose), além de eritrócitos em forma de lágrima.

Policitemia

Policitemia, ou *eritrocitose*, refere-se ao aumento na concentração de eritrócitos por unidade de volume de sangue periférico. A policitemia pode ser *absoluta* (definida como um aumento na massa eritrocitária total) ou *relativa*. A policitemia relativa ocorre por qualquer causa de desidratação, como privação de água, vômitos prolongados, diarreia ou uso excessivo de diuréticos. A policitemia absoluta é considerada primária quando o aumento da massa de eritrócitos resulta da proliferação autônoma dos progenitores eritroides, e *secundária* quando a proliferação excessiva deriva de níveis elevados de eritropoetina. A policitemia primária (policitemia vera) é um distúrbio clonal neoplásico mieloide explicado mais adiante neste capítulo. Os aumentos da eritropoetina que originam as formas secundárias da policitemia absoluta apresentam vários fatores causais (Tabela 12.5).

Tabela 12.5

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Classificação Fisiopatológica da Policitemia

Relativa

Redução do volume plasmático (hemoconcentração)

Absoluta

Primária

Proliferação anormal de células-tronco mieloides, níveis normais ou baixos de eritropoetina (policitemia vera); mutações ativadoras herdadas do receptor da eritropoietina (raras)

Secundária

Aumento dos níveis de eritropoetina

Adaptativa: doença pulmonar, altas altitudes, cardiopatia cianótica

Paraneoplásica: tumores secretores de eritropoetina (p. ex., carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular, hemangioblastoma cerebelar)

Sub-reptícia: atletas de provas de resistência

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Distúrbios dos Leucócitos

Os distúrbios dos leucócitos incluem deficiências (leucopenias) e proliferações, que podem ser reativas ou neoplásicas. A proliferação reativa em resposta a uma doença primária, geralmente microbiana, é comum. Distúrbios neoplásicos, embora menos comuns, são mais ameaçadores: eles causam aproximadamente 9% de todas as mortes por câncer em adultos e impressionantes 40% em crianças menores de 15 anos de idade.

A seguir serão apresentadas breves descrições de algumas condições não neoplásicas, assim como considerações mais detalhadas acerca das proliferações malignas dos leucócitos.

Distúrbios não neoplásicos dos leucócitos

Leucopenia

A leucopenia resulta mais comumente da diminuição dos granulócitos, os leucócitos circulantes mais numerosos. As linfopenias são menos comuns; estão associadas a imunodeficiências congênitas raras, infecção avançada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e tratamento com altas doses de corticosteroides. Somente as leucopenias mais comuns que afetam os granulócitos serão discutidas aqui.

Neutropenia/Agranulocitose

Uma redução no número de granulócitos no sangue é conhecida como *neutropenia* ou, quando grave, como agranulocitose. Os indivíduos neutropênicos são suscetíveis a infecções bacterianas e fúngicas graves, potencialmente fatais. O risco de infecção aumenta acentuadamente à medida que a contagem de neutrófilos torna-se inferior a 500 células/μL.

Patogenia

Os mecanismos que causam a neutropenia subjacente podem ser

******ebook converter DEMO Watermarks*******

classificados em duas amplas categorias:

- *Produção de granulócitos reduzida*. Reduções clínicas importantes na granulopoese frequentemente são causadas pela hipoplasia medular (como ocorre na anemia aplásica e transitoriamente na quimioterapia para o câncer), ou pela substituição extensa da medula por um tumor (como nas leucemias). Alternativamente, a produção de neutrófilos pode ser suprimida enquanto outras linhagens não são afetadas. Isso é mais frequentemente causado por certos fármacos ou pela proliferação neoplásica de células T citotóxicas e células *natural killer* (NK) ("leucemia linfocítica de grandes células granulares").
- *Destruição aumentada dos granulócitos*. Pode ser encontrada na lesão imunomediada (desencadeada em alguns casos por fármacos) ou em infecções maciças por bactérias, fungos ou riquétsias, devido ao consumo periférico aumentado. A esplenomegalia também pode resultar no sequestro e na remoção acelerada de neutrófilos.

Morfologia

As alterações na medula óssea dependem da causa subjacente da neutropenia. Quando causada por destruição excessiva dos neutrófilos ou granulopoese ineficaz, a medula pode apresentar hipercelularidade, como ocorre na anemia megaloblástica. Fármacos que suprimem seletivamente a granulocitopoese estão associados à diminuição do número de precursores granulocíticos e preservação de elementos eritroides e megacariócitos, enquanto quimioterápicos mielotóxicos reduzem o número de elementos de todas as linhagens.

Características Clínicas

As infecções constituem o principal problema. Normalmente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

apresentam-se como úlceras, lesões necrosantes na gengiva, assoalho e mucosa bucais, faringe ou outras regiões dentro da cavidade oral (*angina agranulocítica*). Devido à falta de leucócitos, tais lesões geralmente contêm grandes massas ou lâminas de microrganismos. Além da inflamação local, os sintomas sistêmicos geralmente estão presentes e consistem em mal-estar, calafrios e febre. Devido ao perigo da sepse, os pacientes iniciam antibióticos de amplo espectro para infecções bacterianas e fúngicas ao primeiro sinal de infecção. Dependendo do contexto clínico, os pacientes também podem ser tratados com o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), um fator de crescimento que acelera a recuperação do número de neutrófilos.

Leucocitose Reativa

O aumento no número de leucócitos no sangue é comum em diversos estados inflamatórios causados por estímulos microbiológicos e não microbiológicos. As leucocitoses são relativamente inespecíficas e classificadas de acordo com a série específica de leucócitos afetada (Tabela 12.6). Como discutido adiante, em alguns casos a leucocitose reativa pode simular uma leucemia. Essas "*reações leucemoides*" devem ser diferenciadas das verdadeiras doenças malignas dos leucócitos. A mononucleose infecciosa merece uma consideração especial porque dá origem a uma síndrome distinta associada à linfocitose.

Tabela 12.6

Causas da Leucocitose

Leucocitose Neutrofílica

Infecções bacterianas agudas (especialmente aquelas causadas por microrganismos piogênicos); inflamação estéril causada por exemplo por necrose tecidual (infarto do miocárdio, queimaduras)

Leucocitose Eosinofílica (Eosinofilia)

Distúrbios alérgicos como asma, febre do feno, doenças cutâneas alérgicas (p. ex., pênfigo, dermatite herpetiforme); infestações parasitárias; reações a medicamentos; certas neoplasias malignas (p. ex., doença de Hodgkin e alguns linfomas não Hodgkin); distúrbios vasculares em doenças do colágeno e algumas vasculitides; doença ateroembólica (transitória)

Leucocitose Basofílica (Basofilia)

Rara, geralmente indicativa de doença neoplásica mieloproliferativa (p. ex., leucemia mieloide crônica)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Monocitose

Infecções crônicas (p. ex., tuberculose), endocardite bacteriana, riquetsiose e malária; lesões vasculares em doenças do colágeno (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico); e doenças intestinais inflamatórias (p. ex., colite ulcerativa)

Linfocitose

Acompanha a monocitose em muitos distúrbios associados à estimulação imunológica crônica (p. ex., tuberculose, brucelose); infecções virais (p. ex., hepatite A, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr); infecção por *Bordetella pertussis*

Mononucleose Infecciosa

A mononucleose infecciosa é uma doença aguda, autolimitada, de adolescentes e jovens adultos, causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV), membro da família herpes-vírus. A infecção é caracterizada por (1) febre, dor de garganta e linfadenite generalizada e (2) linfocitose de células T CD8+ ativadas. Vale ressaltar que a infecção por citomegalovírus induz uma síndrome semelhante que pode ser diferenciada somente por métodos sorológicos.

O EBV é ubíquo em todas as populações humanas. Nos países em desenvolvimento, a infecção pelo EBV no início da infância é praticamente universal. Mesmo que crianças infectadas montem uma resposta imune (descrita mais adiante), a maioria permanece assintomática e mais da metade continua transmitindo o vírus, geralmente durante a vida toda. Em contraste, em países desenvolvidos com melhores padrões de higiene, a infecção geralmente ocorre tardiamente, na adolescência ou no início da vida adulta. Por razões ainda desconhecidas, apenas cerca de 20% das pessoas saudáveis soropositivas nos países desenvolvidos transmitem o vírus, e somente cerca de 50% daquelas expostas ao vírus adquirem a infecção.

Patogenia

A transmissão para uma pessoa “íntima” soronegativa normalmente envolve contato oral direto. A hipótese mais aceita é que o vírus inicialmente infecta as células epiteliais da orofaringe e então se espalha para o tecido linfoide subjacente (tonsilas e adenoides) onde as células B maduras são infectadas. A infecção das células B ocorre de duas formas. Em uma minoria de células, a infecção é lítica, levando à replicação viral e liberação de vírions. No entanto, mais comumente, a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

infecção não é produtiva e o vírus persiste sob a forma latente epissomal extracromossômica.

As células B que estão infectadas de forma latente pelo EBV sofrem ativação e proliferam, como resultado da ativação de várias proteínas do EBV (Cap. 6). Essas células se disseminam na circulação e secretam anticorpos com várias especificidades não usuais, incluindo os anticorpos que reconhecem hemácias de carneiro, que são detectados em testes diagnósticos para mononucleose. Durante infecções agudas, o EBV é eliminado na saliva; não se sabe se a fonte desses vírions são as células epiteliais da orofaringe ou as células B.

A resposta das células T do hospedeiro controla a proliferação das células B infectadas pelo EBV e a disseminação viral. No início do processo infeccioso são formados anticorpos IgM contra os antígenos do capsídeo viral. Posteriormente, a resposta sorológica se altera para a produção de anticorpos IgG, que persistem por toda a vida. As células T CD8+ citotóxicas são as mais importantes no controle da proliferação das células B-EBV positivas. Células T citotóxicas vírus-específicas aparecem na circulação como linfócitos atípicos, um achado característico da mononucleose. Em pessoas saudáveis, as respostas humorais e celulares ao EBV, completamente desenvolvidas, atuam como freios da disseminação viral. Entretanto, na maioria dos casos, um pequeno número de células B infectadas pelo EBV de forma latente escapa do sistema imune e persiste durante toda a vida do paciente. Como descrito adiante, **o comprometimento da imunidade das células T coloca o paciente em risco de desenvolver proliferações de células B dirigidas pelo EBV.**

Morfologia

As principais alterações envolvem sangue, linfonodos, baço, fígado, e, ocasionalmente, outros órgãos. No sangue periférico evidencia-se **leucocitose**; a contagem total de leucócitos geralmente varia de 12.000 a 18.000 células/μL. Tipicamente mais da metade dessas células é composta por grandes **linfócitos atípicos**, com 12 a 16 μm de diâmetro, caracterizados por um núcleo oval edentado ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dobrado e citoplasma abundante com poucos grânulos azurófilos (Fig. 12.12). Esses linfócitos atípicos, que são suficientemente distintos para sugerir o diagnóstico, são principalmente células T CD8+ .

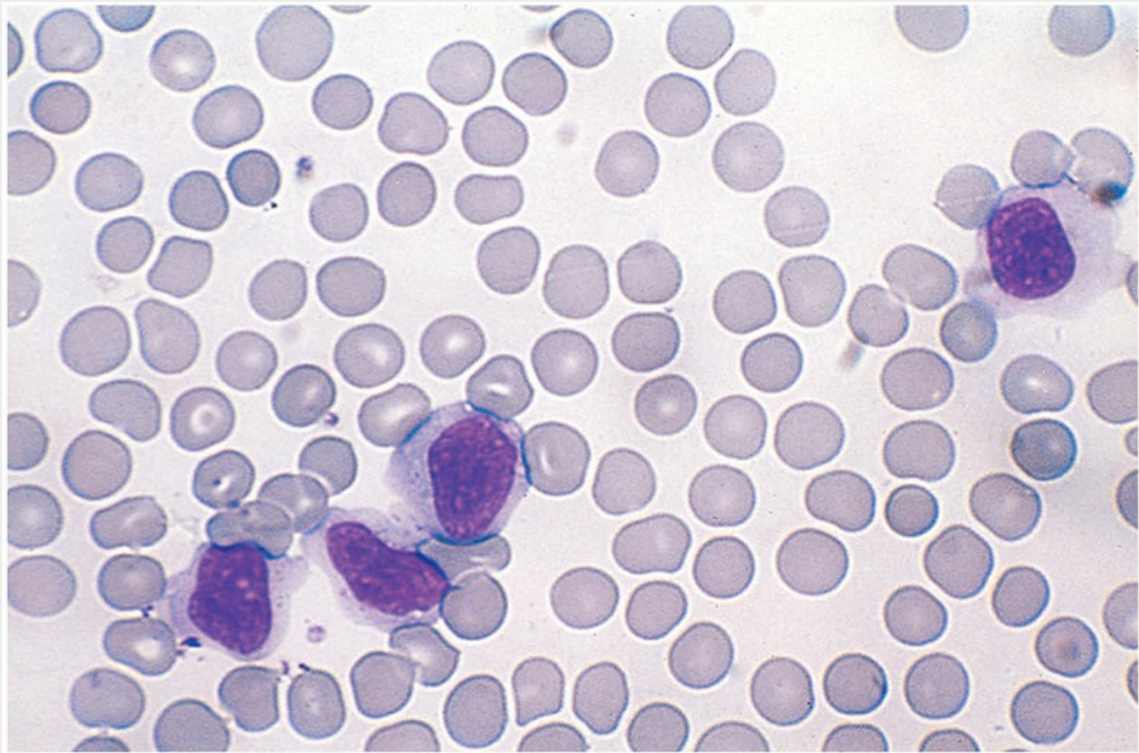



FIGURA 12.12 Linfócitos atípicos na mononucleose infecciosa.

A **linfadenopatia** é comum e é mais proeminente nas regiões cervicais posteriores, axilares e inguinais. Ao exame histopatológico, os linfonodos aumentados apresentam-se repletos de linfócitos atípicos que ocupam as áreas paracorticais (células T). Poucas células semelhantes às células de Reed-Sternberg, características do linfoma de Hodgkin, são frequentemente observadas. Por causa desses aspectos atípicos, às vezes testes especiais são necessários para diferenciar o linfoma das alterações reativas da mononucleose.

O **baço** aparece aumentado na maioria dos casos, pesando entre 300 e 500 g e exibindo infiltração maciça de linfócitos atípicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Como resultado desse rápido aumento do tamanho esplênico e da infiltração das trabéculas e cápsulas pelos linfócitos, o baço apresenta-se frágil e vulnerável à ruptura, mesmo após um pequeno trauma.

Linfócitos atípicos geralmente infiltram as áreas portais e sinusoides hepáticos. Células apoptóticas dispersas ou focos de necrose parenquimatosa associados ao infiltrado linfocítico também podem estar presentes — um quadro que pode ser difícil de distinguir daquele observado em outras formas de hepatite viral.

Características Clínicas

A mononucleose infecciosa apresenta-se classicamente com febre, dor de garganta, linfadenite, mas manifestações atípicas não são incomuns. Em alguns casos observa-se pouca ou nenhuma febre e apenas fadiga e linfadenopatia, parecendo achados do espectro do linfoma; febre de origem desconhecida, não associada à linfadenopatia ou a outros achados localizados; hepatite difícil de diferenciar de uma das síndromes virais hepatotrópicas (Cap. 16); ou exantema febril semelhante à rubéola. Em última análise, o diagnóstico depende dos seguintes achados, em ordem crescente de especificidade: (1) presença de linfócitos atípicos no sangue periférico; (2) reação positiva de anticorpos heterófilos (Teste Monospot); e (3) título elevado de anticorpos específicos contra antígenos do EBV. Na maioria dos pacientes, a mononucleose se resolve dentro de 4 a 6 semanas, mas, às vezes, a fadiga dura mais tempo. Ocasionalmente, uma ou mais complicações podem ocorrer. Talvez a mais comum seja a disfunção hepática associada à icterícia, elevação dos níveis das enzimas hepáticas, alteração do apetite e, raramente, insuficiência hepática. Outras complicações atingem o sistema nervoso, rins, medula óssea, pulmões, olhos, coração e baço (incluindo ruptura esplênica fatal).

O EBV é um potente vírus transformador que participa da patogenia de várias doenças malignas humanas, inclusive de muitos tipos de linfomas de células B (Cap. 6). Uma séria complicação nos indivíduos com a imunidade por células T deficiente consiste na proliferação descontrolada das células B induzida pelo EBV. Esse

******ebook converter DEMO Watermarks*******

processo pode ser iniciado por infecção aguda ou pela reativação da infecção latente de células B, geralmente começando como proliferação policlonal que se transforma em linfoma monoclonal de células B ao longo do tempo. A reconstituição da imunidade (p. ex., pela suspensão de fármacos imunossupressores) às vezes é suficiente para causar a regressão completa da proliferação das células B, que é uniformemente fatal se não tratada.

A importância da resposta imune celular no controle da infecção por EBV também é conduzida pela *síndrome linfoproliferativa ligada ao X* (*XLP*), uma imunodeficiência hereditária rara caracterizada por uma resposta ineficaz ao EBV. Os meninos são mais afetados e apresentam mutações no gene *SH2D1A*, que codifica uma proteína de sinalização que participa na ativação de células T e NK. Em mais de 50% dos casos, o EBV causa uma imensa infecção aguda, muitas vezes complicada por linfoistiocitose hemofagocítica (HLH, descrita mais adiante), enquanto outros pacientes sucumbem ao linfoma associado ao EBV ou a infecções secundárias relacionadas com a hipogamaglobulinemia, cuja base não é compreendida.

Linfadenite Reativa

Infecções e estímulos inflamatórios não microbianos frequentemente ativam as células imunes residentes dos linfonodos, que agem como barreiras de defesa. Qualquer resposta imune contra antígenos estranhos pode levar ao aumento dos linfonodos (linfadenopatia). As infecções que causam a linfadenite são variadas e numerosas, e podem ser agudas ou crônicas. Na maioria das situações, o aspecto histopatológico da reação do linfonodo é inespecífico. Uma forma um pouco distinta de linfadenite que ocorre na doença da arranhadura do gato é descrita separadamente mais adiante.

Linfadenite Inespecífica Aguda

Essa forma de linfadenite pode ser isolada a um grupo de linfonodos que drenam uma infecção local ou pode apresentar-se de forma generalizada, como nas infecções sistêmicas ou condições inflamatórias.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Os linfonodos inflamados na linfadenite inespecífica aguda tornam-se edemaciados, vermelho-acinzentados e ingurgitados. Histopatologicamente, observam-se **grandes centros germinativos** contendo numerosas figuras de mitose. Quando microrganismos piogênicos constituem a causa, observa-se a presença de um infiltrado neutrofílico ao redor dos folículos e no interior dos seios linfoides. Nas infecções graves, os centros dos folículos linfoides podem sofrer necrose, levando à formação de um abscesso.

Os linfonodos afetados são macios e podem se apresentar flutuantes se a formação do abscesso for extensa. A pele subjacente é frequentemente avermelhada e pode desenvolver fístulas de drenagem. Após o controle da infecção, os linfonodos podem adquirir novamente aparência normal de "repouso" ou, se danificados, desenvolver cicatrizes.

Linfadenite Inespecífica Crônica

Dependendo do agente causador, a linfadenite inespecífica crônica pode assumir três padrões: hiperplasia folicular, hiperplasia paracortical ou histiocitose sinusal.

Morfologia

Hiperplasia Folicular

Esse padrão se desenvolve a partir de infecções ou processos inflamatórios que ativam as células B, as quais migram para os folículos de células B e originam a **reação folicular (ou do centro germinativo)**. Os folículos reativos contêm numerosas células B ativadas, células T dispersas, macrófagos fagocíticos contendo fragmentos nucleares (macrófagos com corpúsculos tingíveis) e uma rede de células dendríticas foliculares apresentadoras de antígeno. As causas da hiperplasia folicular incluem **artrite**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

reumatoide, toxoplasmose e estágio inicial da infecção pelo HIV. Essa forma de linfadenite deve ser diferenciada do linfoma folicular (discutido adiante). Achados que favorecem a hiperplasia folicular incluem (1) a preservação da arquitetura do linfonodo; (2) a variação na forma e no tamanho dos centros germinativos; (3) a presença de centros germinativos de linfócitos com várias formas e tamanhos; e (4) a presença de atividade fagocítica e mitótica proeminente nos centros germinativos.

Hiperplasia Paracortical

Esse padrão é causado por reações imunes envolvendo as **regiões de células T** do linfonodo. Quando ativadas, as células T parafoliculares se transformam em grandes imunoblastos com atividade proliferativa evidente, que podem suprimir os folículos de células B. Hiperplasia paracortical é encontrada nas **infecções virais** (como pelo EBV), após certas **vacinações** (p. ex., varíola) e reações imunes induzidas por **fármacos** (particularmente a fenitoína).

Histiocitose Sinusal

Esse padrão reativo é caracterizado pela distensão e proeminência dos sinusoides linfáticos, resultante da marcante **hipertrofia das células endoteliais de revestimento** e do **infiltrado de macrófagos (histiócitos).** É frequentemente encontrado nos linfonodos que drenam regiões acometidas pelo câncer e pode representar uma resposta imune contra o tumor ou seus produtos.

Doença da Arranhadura do Gato

A doença da arranhadura do gato é uma linfadenite autolimitada causada pela bactéria *Bartonella henselae*. É essencialmente uma doença da infância; 90% dos pacientes têm idade inferior a 18 anos. Suas manifestações incluem a linfadenopatia regional, frequentemente na axila e no pescoço. O aumento do linfonodo surge aproximadamente duas semanas após a arranhadura do felino ou, menos comumente, após lesão por farpa ou espinho. Um nódulo inflamatório, vesícula ou escara fica visível algumas vezes no local da lesão da pele. Na maioria

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dos pacientes, o aumento do linfonodo regride em um período de 2 a 4 meses. Raramente pode haver o desenvolvimento de encefalite, osteomielite ou trombocitopenia.

Morfologia

As alterações dos linfonodos na doença da arranhadura do gato são características. Inicialmente há a formação de granulomas semelhantes aos do tipo sarcoide, que em seguida sofrem necrose central associada a um infiltrado de neutrófilos. Esses **granulomas necrosantes, irregulares e estrelados** assemelham-se àqueles observados em um pequeno número de outras infecções, como no linfogranuloma venéreo. O microrganismo é extracelular e pode ser visualizado por meio de colorações pela prata. O diagnóstico baseia-se na história de exposição a gatos, nos achados clínicos característicos, no resultado positivo dos testes sorológicos para detecção de anticorpos contra *Bartonella* e nas alterações morfológicas específicas dos linfonodos.

Linfoistiocitose Hemofagocítica (HLH)

HLH (*Hemophagocytic Lymphohistiocytosis*) é uma doença incomum na qual uma infecção viral ou outras exposições pró-inflamatórias provocam ativação de macrófagos em todo o corpo, desencadeando fagocitose de células sanguíneas e seus precursores, citopenias e sintomas relacionados com inflamação sistêmica e disfunção dos órgãos. Os defeitos herdados em vários genes que regulam a função das células imunes estão associados a risco muito elevado de HLH. Os genes e proteínas envolvidos são diversos, mas compartilham uma característica comum de serem necessários para a função citolítica das células T CD8+ e células NK. Devido a esse defeito nos "linfócitos assassinos", os linfócitos citotóxicos são incapazes de matar seus alvos (p. ex., células infectadas por vírus) e permanecerem ligados às células-alvo por períodos mais longos do que o normal, causando a liberação excessiva de citocinas, como o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

interferon-gama, que ativa os macrófagos. A ativação desenfreada dos macrófagos resulta na liberação de níveis tóxicos de citocinas pró-inflamatórias adicionais, como o TNF e a IL-6, produzindo sinais e sintomas que se assemelham bastante aos associados à sepse e outras condições que levam à síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) (Cap. 4).

A HLH ocorre em várias configurações distintas. É mais comum em lactentes e crianças pequenas com defeitos homozigóticos nos genes que são necessários para a função dos linfócitos citotóxicos, como o gene *PRF1*, que codifica a perforina, um componente essencial dos grânulos citotóxicos. Nesse quadro, o gatilho pode ser uma infecção viral da infância normalmente trivial. Outras vezes, a HLH surge em homens mais velhos e adolescentes com distúrbio linfoproliferativo ligado ao X, no qual o gatilho é uma infecção pelo EBV. Nos indivíduos afetados, defeitos herdados em uma molécula de sinalização chamada SLAM associada à proteína (SAP) leva à deficiência do processo de morte das células B infectadas pelo EBV. A HLH também pode complicar outras doenças inflamatórias sistêmicas, como as reumatológicas. Pelo menos um subconjunto destes indivíduos apresenta defeitos heterozigóticos em genes necessários para a função de linfócitos citotóxicos, criando uma base genética que aumenta a probabilidade de desenvolver HLH. Por fim, a HLH pode ser observada como um fenômeno secundário em pacientes com linfomas de células T periféricas. O mecanismo preciso associado a esse quadro ainda é incerto; suspeita-se que a produção aberrante de citocinas pelas células T malignas desencadeiem a desregulação de linfócitos citotóxicos não neoplásicos.

Independentemente da causa, os pacientes com HLH tipicamente apresentam febre, esplenomegalia e pancitopenia. Em casos graves, a CID e a falência dos órgãos podem aparecer. O exame da medula óssea exibe macrófagos fagocitando eritrócitos, plaquetas e células medulares nucleadas. As anormalidades laboratoriais geralmente incluem um nível de ferritina muito elevado (>10.000 μg/L), hipertrigliceridemia, altos níveis séricos de receptor de IL-2 solúvel e baixos níveis de células NK circulantes e linfócitos T citotóxicos. Esses

******ebook converter DEMO Watermarks*******

achados são bastante sensíveis e específicos para HLH. O tratamento varia dependendo da causa subjacente, mas é geralmente ineficaz. Nos pacientes com HLH decorrente de defeitos hereditários, o transplante de células-tronco hematopoéticas oferece uma chance de cura.

Proliferações neoplásicas dos leucócitos

As neoplasias são os distúrbios mais importantes dos leucócitos. Praticamente todos esses tumores são considerados malignos, mas demonstram uma ampla gama de comportamentos, variando de alguns dos cânceres mais agressivos do ser humano a tumores que são tão indolentes que só foram reconhecidos recentemente como neoplasias verdadeiras. As neoplasias hematológicas ocorrem em todas as idades e incluem distúrbios que preferencialmente afetam crianças, adultos jovens, bem como os idosos. Como um grupo, são bastante comuns; em conjunto, existem cerca de 150 mil novas doenças malignas hematológicas diagnosticadas todos os anos nos Estados Unidos.

Os sistemas atuais de classificação de neoplasias leucocitárias dependem de critérios morfológicos e moleculares, incluindo marcadores de proteínas linhagem-específicas e achados genéticos. Organizaremos nossa discussão dividindo as neoplasias de leucócitos em quatro grandes categorias com base na origem e na diferenciação das células tumorais, da seguinte forma:

- *Neoplasias linfoides*, que incluem certas leucemias e os linfomas não Hodgkin e linfomas Hodgkin. Em muitos casos, os tumores são compostos por células semelhantes às células de um estágio normal de diferenciação dos linfócitos, uma característica que serve como base para essa classificação. Um grupo especial de neoplasias linfoides são as neoplasias de plasmócitos e entidades relacionadas, nas quais muitas das manifestações clínicas são causadas por imunoglobulinas anormais que são sintetizadas e secretadas a partir das células

******ebook converter DEMO Watermarks*******

neoplásicas.

- *Neoplasias mieloides*, que incluem certas leucemias, síndromes mielodisplásicas (MDSs) e neoplasias mieloproliferativas. Esses tumores têm em comum a origem de uma célula-tronco hematopoética ou algum outro progenitor hematopoético precoce, e tipicamente envolvem a medula óssea.
- *Neoplasias histiocíticas*, que incluem lesões proliferativas de macrófagos e células dendríticas. O espectro de proliferações de células de Langerhans (*histiocitose de células de Langerhans*) merece um destaque especial.

Neoplasias Linfoides

As neoplasias linfoides são numerosas, apresentam uma gama variada de apresentações clínicas e comportamentais, e desse modo, são sempre desafiadoras, tanto para estudantes quanto para profissionais. Algumas se manifestam caracteristicamente como *leucemias*, com envolvimento da medula óssea e do sangue periférico. Outras apresentam tendência a se manifestar como *linfomas*, tumores que produzem massas nos linfonodos ou em outros tecidos. *Tumores plasmocitários* geralmente surgem nos ossos e se manifestam como massas distintas, causando sintomas sistêmicos relacionados com a produção completa ou parcial de imunoglobulina monoclonal. Enquanto essas tendências refletem os nomes atribuídos a determinadas entidades, na realidade todas as neoplasias linfoides apresentam potencial de se disseminar para os linfonodos e vários outros tecidos do corpo, especialmente o fígado, o baço, a medula óssea e o sangue periférico. Devido à sobreposição dos comportamentos clínicos, as diversas neoplasias linfoides podem ser diferenciadas por meio das características morfológicas e moleculares das células tumorais. Dito de outro modo, para fins diagnósticos e prognósticos, é mais importante focar no tipo de célula do qual o tumor é composto, e não onde o tumor localiza-se no paciente.

Dois grupos de linfomas são reconhecidos: *linfomas de Hodgkin* e *linfomas não Hodgkin*. Apesar de ambos se originarem, na maioria dos casos, de tecidos linfoides, o linfoma de Hodgkin se diferencia pela

******ebook converter DEMO Watermarks*******

presença de características células gigantes neoplásicas de Reed-Sternberg (ver adiante) que normalmente são superadas, em número, pelas células inflamatórias não neoplásicas. O comportamento biológico e o tratamento clínico dos linfomas de Hodgkin diferem daqueles dos LNHs, tornando sua distinção de grande importância prática.

Um grupo internacional de patologistas, clínicos e biólogos moleculares da Organização Mundial de Saúde (OMS) formulou um esquema de classificação amplamente aceito, baseado em uma combinação de aspectos morfológicos, fenotípicos, genotípicos e clínicos. Como base para a discussão subsequente dessa classificação, alguns princípios relevantes devem ser considerados:

- **Os tumores de células B e T normalmente são compostos por células que permanecem em um estágio específico da sua diferenciação normal ou derivam dele** (Fig. 12.13). O diagnóstico e a classificação desses tumores baseiam-se principalmente em testes (imuno-histoquímica ou citometria de fluxo) que detectam antígenos específicos de determinadas linhagens (p. ex., marcadores de célula B, célula T e célula NK) e marcadores de maturidade. Por convenção, muitos desses marcadores são identificados de acordo com o seu número no grupo de diferenciação (*Cluster of Differentiation* – CD).
- **A troca de classe e a hipermutação somática são formas propensas a erros de instabilidade genômica. Esses fatores colocam as células B do centro germinativo em risco relativamente alto de desenvolver mutações potencialmente transformadoras**. Os linfomas mais comuns são derivados de células B que migraram para os centros germinativos seguindo a estimulação antigênica. Essa conclusão foi obtida a partir de análises moleculares que demonstraram que a maioria dos linfomas de células B havia sofrido hipermutação somática, uma atividade exclusiva das células B confinadas no centro germinativo. As células B normais do centro germinativo também são submetidas à troca de classe de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

imunoglobulina, o que permite que as células B expressem imunoglobulinas diferentes da IgM. Muitas das translocações cromossômicas recorrentes encontradas em neoplasias malignas de células B maduras envolvem *loci* de imunoglobulinas e parecem resultar de "acidentes" durante a tentativa de diversificação dos genes da imunoglobulina. Em contraste, as células T maduras, que são genomicamente estáveis, originam linfomas com pouca frequência e raramente apresentam translocações cromossômicas envolvendo os *loci* dos receptores das células T.

- **Todas as neoplasias linfoides, como outros cânceres, derivam de uma única célula transformada e são, portanto, monoclonais.** Como descrito no Capítulo 5, durante a diferenciação de células precursoras B e T ocorre um rearranjo somático dos genes dos seus receptores de antígenos por um mecanismo que assegura que cada linfócito produza apenas um único e singular receptor antigênico. Como o rearranjo gênico do receptor de antígeno praticamente sempre precede a transformação, as células filhas derivadas de um determinado progenitor maligno compartilham a mesma configuração genética do receptor de antígeno, e sintetizam proteínas receptoras de antígeno idênticas (imunoglobulinas ou receptores de células T). Por essa razão, a análise dos genes do receptor antigênico e seus produtos proteicos pode ser utilizada para diferenciar neoplasias linfoides (que são clonais) de reações imunes (que são policlonais).
- **As neoplasias linfoides frequentemente interrompem a função imune normal.** Tanto a imunodeficiência (como é evidenciado pela suscetibilidade às infecções) quanto a autoimunidade podem ser observadas, às vezes no mesmo paciente. Ironicamente, os pacientes com imunodeficiência herdada ou adquirida apresentam alto risco de desenvolvimento de certas neoplasias linfoides, particularmente aquelas associadas à infecção pelo EBV.
- **Apesar dos LNHs frequentemente se encontrarem em um**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sítio tecidual específico, ensaios moleculares sensíveis geralmente mostram ampla disseminação do tumor no momento do diagnóstico. Como resultado, com poucas exceções, somente as terapias sistêmicas são curativas para aqueles com LNH. Por outro lado, o linfoma de Hodgkin frequentemente surge em um único local e se espalha de maneira previsível para os grupos de linfonodos contíguos.

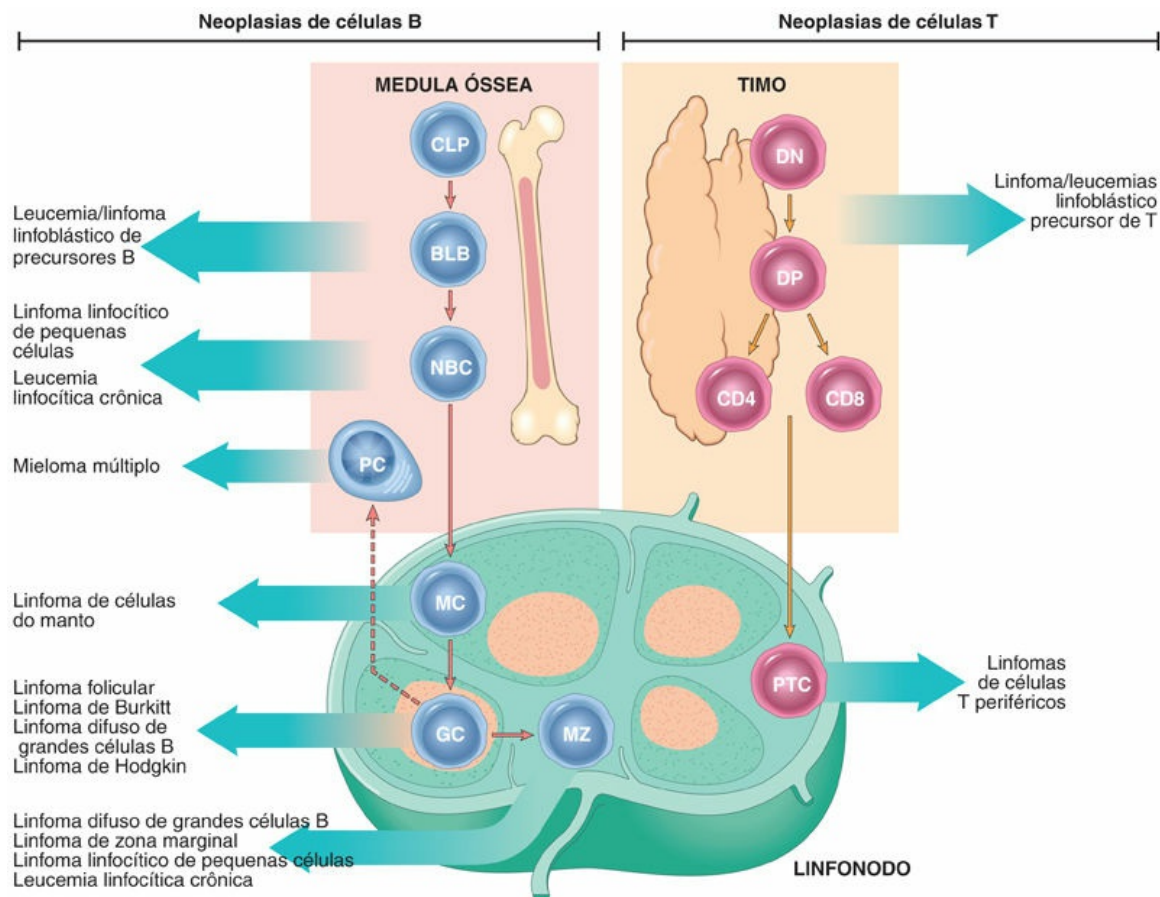



FIGURA 12.13 Origem das neoplasias linfoides. Estágios de diferenciação das células B e T a partir das quais emergem tumores linfoides específicos. *BLB*, linfoblasto pré-B; *CLP*, progenitor linfoide comum; *DN*, pró-célula T CD4-/CD8 - (duplo negativo); DP, pré-célula T CD4 + / CD8+ (duplo positivo); GC, centro germinativo de células B; *MC*, zona do manto de células B; *MZ*, zona marginal de células B; *NBC*, célula B *naïve*; *PC*, plasmócito; *PTC*, célula T periférica.

A classificação da OMS para as neoplasias linfoides (Tabela 12.7)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

considera a morfologia, a célula de origem (determinada por imunofenotipagem), características clínicas e genótipo (p. ex., cariótipo, presença de genomas virais) de cada entidade. Como é evidente, as entidades de diagnóstico são numerosas. Focalizaremos nossa discussão em um subconjunto que é particularmente importante clinicamente, ou patogenicamente ilustrativo:

- Leucemia/linfoma linfoblástica(o) de precursores de células B e T — leucemia comumente chamada leucemia linfoblástica aguda (ALL).
- Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células.
- Linfoma folicular.
- Linfoma de células do manto.
- Tumores de linfoma de zona marginal extranodal.
- Linfoma difuso de grandes células B grandes.
- Linfoma de Burkitt.
- Mieloma múltiplo e entidades relacionadas.
- Linfoma de Hodgkin.

Tabela 12.7

Classificação das Neoplasias Linfoides de Acordo com a OMS*

Neoplasias de Precursores de Células B

Linfoma/leucemia de células B precursoras (LLA-B)

Neoplasias de Células B Periféricas

Leucemia linfocítica crônica de células B (LLC)/linfoma linfocítico de pequenas células (LLP)
Leucemia pró-linfocítica de células B
Linfoma linfoplasmocítico
Linfoma de células do manto
Linfoma folicular
Linfoma de zona marginal extranodal
Linfoma de zona marginal nodal e esplênico
Leucemia de células pilosas
Plasmocitoma/mieloma plasmocitário
Linfoma difuso de grandes células B (vários subtipos)
Linfoma de Burkitt

Neoplasias de Precursores de Células T

Linfoma/leucemia de células T precursoras (LLA-T)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neoplasias de Células T/Células *Natural Killer* Periféricas

Leucemia pró-linfocítica de células T
Leucemia linfocítica granular de células T
Micose fungoide/Síndrome de Sézary
Linfoma de células T periféricas, não especificado
Linfoma angioimunoblástico de células T
Linfoma de grandes células anaplásicas
Linfoma intestinal de células T
Linfoma de células T tipo paniculítico
Linfoma de células T δ hepatoesplênico
Leucemia/linfoma de células T do adulto
Linfoma de células T/NK extranodal
Leucemia de células NK agressiva

Linfoma de Hodgkin

Esclerose nodular
Celularidade mista
Rico em linfócitos
Com depleção de linfócitos
Com predominância de linfócitos

NK, *natural killer*; OMS, Organização Mundial da Saúde.

[*] Entradas em *itálico* correspondem aos tumores linfoides mais comuns.

Em conjunto, essas neoplasias constituem mais de 90% dos tumores linfoides observados nos Estados Unidos.

As características marcantes das leucemias linfoides mais comuns, linfomas não Hodgkin e tumores de plasmócitos, estão resumidas na Tabela 12.8 e são discutidos nas seções a seguir. Vamos então abordar o linfoma de Hodgkin e concluir mencionando brevemente algumas poucas entidades incomuns com características clinicopatológicas distintas.

Tabela 12.8

Características mais Comuns das Leucemias Linfoides, Linfomas Não Hodgkin e Tumores Plasmocitários

Entidade Clínica	Frequência	Morfologia Predominante	Células de Origem	Comentários
Linfoma/leucemia linfoblástica de precursores de células B	85% das leucemias agudas da infância	Linfoblastos com contornos nucleares irregulares, cromatina condensada, nucléolo pequeno e citoplasma escasso e agranular	Células precursoras de B TdT+	Normalmente se manifesta como leucemia aguda; menos comum em adultos; prognóstico dado pelo cariótipo
Linfoma/leucemia de precursores de células T	15% das leucemias agudas	Idêntica a linfoma/leucemia linfoblástica de células B precursoras	Células precursoras de T TdT+	Mais comum em adolescentes homens;

******ebook converter DEMO Watermarks*******

	na infância; 40% dos linfomas na infância			frequentemente se manifesta como massa no mediastino associada a mutações em *NOTCH 1*
Linfoma linfocítico de pequenas células/leucemia linfocítica crônica	3-4% dos linfomas em adultos; 30% de todas as leucemias	Linfócitos pequenos em repouso em meio a variado número de grandes células ativadas; linfonodos difusamente apagados	Células B CD5+	Ocorre em adultos idosos; geralmente acomete linfonodos, medula óssea e baço; e sangue periférico; indolente
Linfoma folicular	40% dos linfomas em adultos	Células pequenas frequentemente "clivadas" em meio a células grandes; padrão de crescimento nodular (folicular)	Células B do centro germinativo	Associado a t(14;18); indolente
Linfoma de células do manto	6% dos linfomas no adulto	Linfócitos irregulares de tamanho pequeno a intermediário; com padrão de crescimento difuso	Células B CD5+ que superexpressam ciclina DI	Associado a t(11;14); moderadamente agressivo
Linfoma da zona marginal extranodal	~ 5% dos linfomas em adultos	Células tumorais se deslocam para o epitélio, criando "lesões linfoepiteliais"	Células B CD5 − , CD10−	Associado à inflamação crônica; indolente
Linfoma difuso de grandes células B	40-50% dos linfomas do adulto	Variável; assemelha-se a grandes centros germinativos de células B; padrão de crescimento difuso	Células B de centro germinativo ou pós-germinativo	Heterogêneo; pode surgir em locais extranodais; agressivo
Linfoma de Burkitt	<1% dos linfomas nos Estados Unidos	Células de tamanho intermediário com vários nucléolos; padrão de crescimento difuso; frequentes células apoptóticas (aparência de "céu estrelado")	Células B do centro germinativo	Associado à T(8;14) e EBV (subtipos); altamente agressivo
Plasmocitoma/mieloma plasmocítico	Neoplasias linfoides, mais comum em idosos	Plasmócitos em folhetos, às vezes com nucléolo proeminente ou inclusões contendo imunoglobulinas	Célula B de centro pós-germinativo	CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia, fraturas ósseas)

EBV, vírus Epstein-Barr; *TdT*, terminal desoxinucleotidil transferase.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neoplasias de Precursores de Células B e de Células T

Leucemia/Linfoma Linfoblástica(o) Aguda(o)

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) e o linfoma linfoblástico são neoplasias agressivas, compostas por linfócitos B imaturos (pré-B) ou T (pré-T), que são denominados *linfoblastos*. Cerca de 85% são LLA-B, que tipicamente se manifestam como leucemias agudas da infância. A menos comum LLA-T tende a se apresentar em adolescentes do sexo masculino como "linfomas" tímicos. Existe, no entanto, uma sobreposição considerável no comportamento clínico da LLA-T e -B; por exemplo, muitos LLA-T apresentam ou evoluem para um quadro leucêmico. Devido às suas semelhanças morfológicas e clínicas, as várias formas de LLA serão consideradas juntas neste capítulo.

LLA é o câncer mais comum de crianças. Aproximadamente 2.500 novos casos são diagnosticados todos os anos nos Estados Unidos, a maioria ocorrendo em indivíduos com menos de 15 anos de idade. LLA é quase três vezes mais comum nos caucasianos do que nos afrodescendentes e é um pouco mais frequente nos meninos do que nas meninas. Os hispânicos apresentam maior incidência do que qualquer grupo étnico. O pico de incidência da LLA-B é por volta dos 3 anos de idade, talvez porque o número de células pré-B normais da medula óssea normal (célula de origem) é maior no início da vida. Da mesma forma, a incidência máxima de LLA-T é na adolescência, a idade em que o timo atinge seu tamanho máximo.

Patogenia

Muitas aberrações cromossômicas observadas na LLA desregulam a expressão e a função dos fatores de transcrição que são necessários para a diferenciação normal dos progenitores das células B e T. Até 70% das LLAs-T apresentam mutações de ganho de função em *NOTCH1*, um gene que é essencial para a diferenciação das células T, enquanto uma fração alta de LLAs-B possui mutações de perda de função em genes que são necessários para a diferenciação das células B, como o *PAX5*. Essas mutações variadas parecem impedir a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

maturação e o aumento da autorrenovação, uma característica das células imortalizadas, que, como mencionado, é uma das características marcantes dos cânceres.

Em consonância com as origens de múltiplas etapas do câncer, as mutações nos genes do fator de transcrição não são suficientes para produzir LLA. As aberrações que impulsionam o crescimento celular, como as mutações que aumentam a atividade da tirosina cinase e a sinalização de RAS, também são comuns. O sequenciamento em curso dos genomas da LLA está preenchendo rapidamente as lacunas remanescentes. Os achados iniciais sugerem que menos de 10 mutações são suficientes para produzir LLA; portanto, comparado aos tumores sólidos, LLA é um tumor geneticamente simples.

Morfologia

Nas apresentações leucêmicas, **a medula apresenta-se hipercelular e repleta de linfoblastos**, que substituem os elementos medulares normais. **Massas mediastinais** ocorrem em 50% a 70% das LLAs-T, e são mais propensas a estarem associadas à linfadenopatia e esplenomegalia. Tanto na LLA-B como na LLA-T, as células tumorais contêm pouco citoplasma basofílico e núcleos com cromatina delicada, finamente pontilhada e nucléolos pequenos (Fig. 12.14A). O comportamento clínico agressivo é acompanhado de alto índice mitótico. O aparecimento dos blastos é idêntico na LLA pré-B e na LLA pré-T e não é suficientemente característico para excluir o outro subtipo principal de leucemia aguda, a leucemia mieloide aguda (LMA, discutido mais adiante). Por este motivo, o diagnóstico definitivo depende de colorações realizadas com anticorpos específicos para antígenos de células B e T (Fig. 12.14B-C). As colorações histoquímicas também são úteis, pois os linfoblastos são mieloperoxidase-negativos (ao contrário dos mieloblastos) e muitas vezes contêm grânulos de glicogênio positivos para a coloração de ácido periódico de Schiff.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

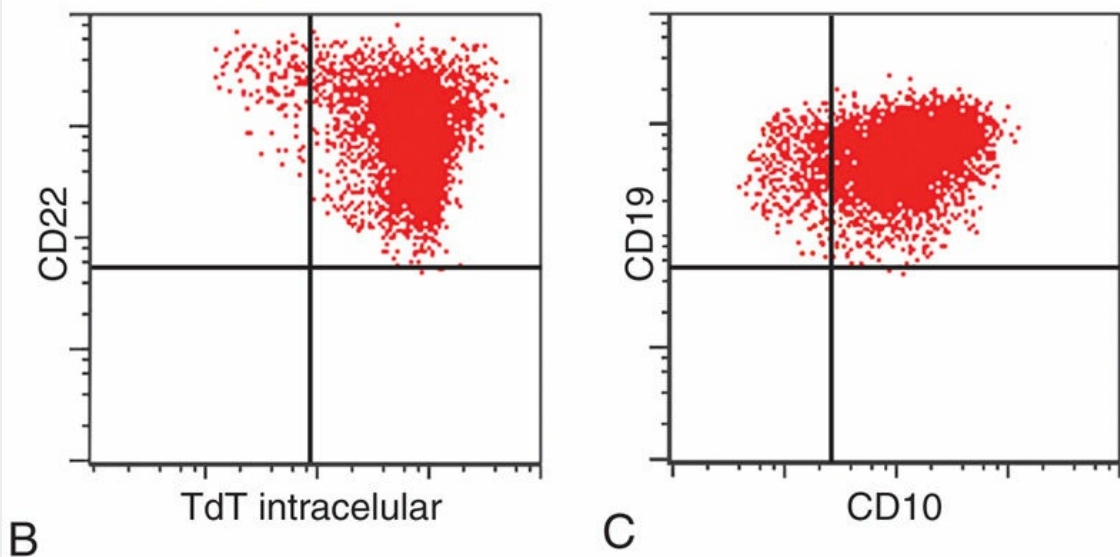
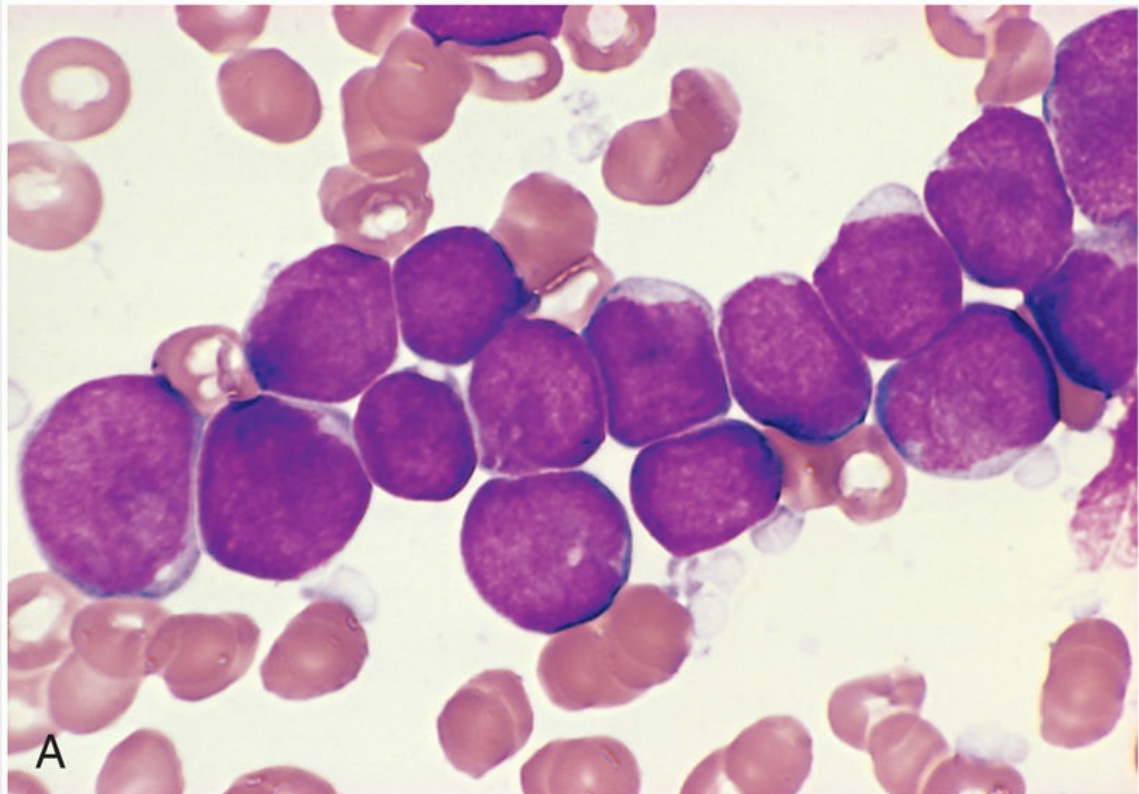



FIGURA 12.14 Leucemia linfoblástica aguda (LLA). (A) Linfoblastos com cromatina nuclear condensada, nucléolos pequenos e citoplasma escasso agranular. (B) e (C) mostram resultados de citometria de fluxo para LLA exibido em (A). As células tumorais são positivas para os marcadores de células B CD19 e CD22; CD10 (um marcador expresso em um subconjunto de LLAs) e TdT (uma polimerase especializada de DNA que é expressa em células pré-B e pré-T). (A. Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. B e C.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Cortesia do Dr. Louis Picker, Oregon Health Science Center, Portland, Oregon.)

Os achados no sangue periférico são altamente variáveis. A contagem de leucócitos pode ser superior a 100.000 células/μL, mas em cerca de metade dos pacientes é inferior a 10.000 células/μL. Alguns poucos pacientes não apresentam blastos circulantes (leucemia aleucêmica). A anemia quase sempre está presente, e a contagem de plaquetas geralmente é inferior a 100.000/μL. Neutropenia é outro achado comum.

Genética

Aproximadamente 90% dos pacientes com LLA apresentam anormalidades cariotípicas aleatórias. Mais comuns na infância, os tumores de células pré-B são hiperdiploides (mais de 50 cromossomos/célula) e apresentam translocação (12;21) envolvendo os genes *ETV6* e *RUNX1*, criando uma fusão genética que codifica um fator de transcrição aberrante, enquanto cerca de 25% dos tumores de células pré-B em adultos contêm a translocação (9;22) que envolve os genes *ABL* e *BCR*. Os tumores de células pré-T encontram-se associados a diversas aberrações cromossômicas, incluindo frequentes translocações que envolvem os *loci* do receptor da célula T e certos genes de fatores de transcrição, bem como mutações que inativam os genes supressores de tumores, como o PTEN (que leva ao aumento da sinalização pró-crescimento) e *CDKN2A*, que codifica um regulador negativo do ciclo celular e um regulador positivo de p53.

Imunofenótipo

Como mencionado anteriormente, a imunofenotipagem é muito útil na subtipagem de LLAs e na sua distinção da LMA. A desoxinucleotidil tranferase terminal (TdT), uma enzima especificamente expressa em células pré-B e pré-T, encontra-se presente em mais de 95% dos casos. A subtipagem adicional da LLA nos tipos de células pré-B e pré-T baseia-se em colorações de marcadores linhagem-específicos, como o marcador CD19 de célula B e o marcador CD3 de célula T.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

A LLA é uma doença agressiva e a maioria dos pacientes apresenta dentro de poucas semanas o início dos sintomas. Entre os sinais e sintomas mais importantes estão:

- *Sintomas relacionados com a depressão da função da medula*, incluindo a fadiga resultante da anemia; febre, infecções secundárias à neutropenia; e sangramento devido à trombocitopenia.
- *Efeitos de massa causados por infiltração neoplásica*, incluindo dor óssea resultante da expansão da medula e infiltração do subperiósteo; linfadenopatia generalizada, esplenomegalia e hepatomegalia; e na LLA-T, complicações relacionadas com a compressão de grandes vasos e vias aéreas no mediastino.
- *Manifestações do sistema nervoso central* resultantes da disseminação meníngea, como cefaleia, vômitos e paralisia nervosa.

Apesar da sua biologia altamente maligna, a LLA pediátrica é uma das grandes histórias de sucesso da oncologia. Com quimioterapia agressiva, cerca de 95% das crianças com LLA alcançam remissão e 75% a 85% ficam curadas. É preocupante considerar, no entanto, que a LLA permanece como a principal causa de morte por câncer em crianças e que apenas 35% a 40% dos adultos afetados são curados. Vários fatores estão associados a um prognóstico pior: (1) idade menor que 2 anos, em grande parte porque esses tumores são geneticamente distintos, muitas vezes associados a translocações envolvendo o gene *MLL*; (2) apresentação na adolescência ou na idade adulta; e (3) contagem de blastos no sangue periférico superior a 100 mil. Os marcadores prognósticos favoráveis incluem: (1) idade entre 2 e 10 anos; (2) uma baixa contagem de células brancas; e (3) hiperdiploidia. A detecção molecular da doença residual após a terapia também é preditiva de um pior resultado tanto na LLA-B como na LLA-T e está sendo usada para orientar a terapia.

Embora a maioria das aberrações cromossômicas na LLA alterem a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

função dos fatores de transcrição, a t(9; 22), em vez disso, cria um gene de fusão *BCR-ABL* que codifica uma tirosina cinase constitutivamente ativa (descrita mais adiante na leucemia mieloide crônica). O tratamento das LLAs positivas para t(9; 22) com inibidores de cinase BCR-ABL combinados à quimioterapia convencional é altamente eficaz e melhorou o resultado para este subtipo de LLA-B em crianças e adultos. Os testes para identificar outras tirosina cinases mutantes "alvos" nas LLAs que não possuem BCR-ABL estão em desenvolvimento. A perspectiva para os adultos com LLA permanece incerta, em parte devido às diferenças na patogenia molecular da LLA de adultos e de crianças, e também porque adultos mais velhos não toleram os regimes de quimioterapia intensiva que são curativos nas crianças.

Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Pequenas Células

A leucemia linfocítica crônica (LLC) e o linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) são essencialmente idênticos, diferentes apenas no grau de extensão do acometimento do sangue periférico. Arbitrariamente, se a contagem de linfócitos do sangue periférico exceder 5.000 células/μL, o paciente é diagnosticado com LLC. A maioria dos pacientes com neoplasias linfoides preenche os critérios de diagnóstico da LLC, que é a leucemia mais comum em adultos no mundo ocidental. Em contrapartida, a LLPC constitui apenas 4% dos LNHs. Por razões ainda desconhecidas, as LLC/LLPC são muito menos comuns na Ásia.

Patogenia

A LLC e o LLCP são tumores de crescimento lento e indolentes, o que sugere que alta taxa de sobrevivência das células tumorais é mais importante que a proliferação das mesmas *per se*. De acordo com essa ideia, as células tumorais contêm altos níveis de BCL2, uma proteína que inibe a apoptose (Caps. 1 e 6). Um mecanismo de superexpressão de *BCL2* parece ser as eliminações cromossômicas que levam à perda de genes que codificam micro-RNAs que são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

reguladores negativos de *BCL2*. *Os sinais gerados pela imunoglobulina de superficície (o chamado receptor de células B, ou BCR) também é de crítica importância*. Os sinais BCR fluem através de um intermediário, a *tirosina cinase de Bruton (BTK)* que, em última análise, contribui para a expressão de genes que promovem a sobrevivência das células LLC/LLCP.

LLC/LLPC também causa desregulação imune, particularmente nas células B normais. Através de mecanismos ainda não esclarecidos, o acúmulo de células LLC/LLPC suprime a função normal das células B, frequentemente resultando em *hipogamaglobulinemia*. Paradoxalmente, aproximadamente 15% dos pacientes desenvolvem autoanticorpos contra seus próprios eritrócitos ou plaquetas. Quando presentes, os autoanticorpos são sintetizados por células B não neoplásicas vizinhas, indicando que as células da LLC/LLCP de alguma forma prejudicam a tolerância imunológica.

Morfologia

Os linfonodos envolvidos são obstruídos por folhetos de pequenos linfócitos e focos indefinidos e dispersos de células maiores, que se dividem ativamente (Fig. 12.15A). As células predominantes são linfócitos pequenos, em repouso, com núcleo escuro e redondo, citoplasma escasso (Fig. 12.15B). Os focos de células mitoticamente ativas são denominados **centros de proliferação**, que são patognomônicos de LLC/LLPC. Além dos linfonodos, a medula óssea, o baço e o fígado encontram-se afetados em praticamente todos os casos. Na maioria dos pacientes, observa-se **linfocitose** absoluta caracterizada por linfócitos pequenos de aspecto maduro. As células tumorais circulantes são frágeis e, durante a preparação dos esfregaços, frequentemente são rompidas, produzindo *células* **em borrão** características. Um número variado de linfócitos grandes ativados também está presente nos esfregaços sanguíneos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

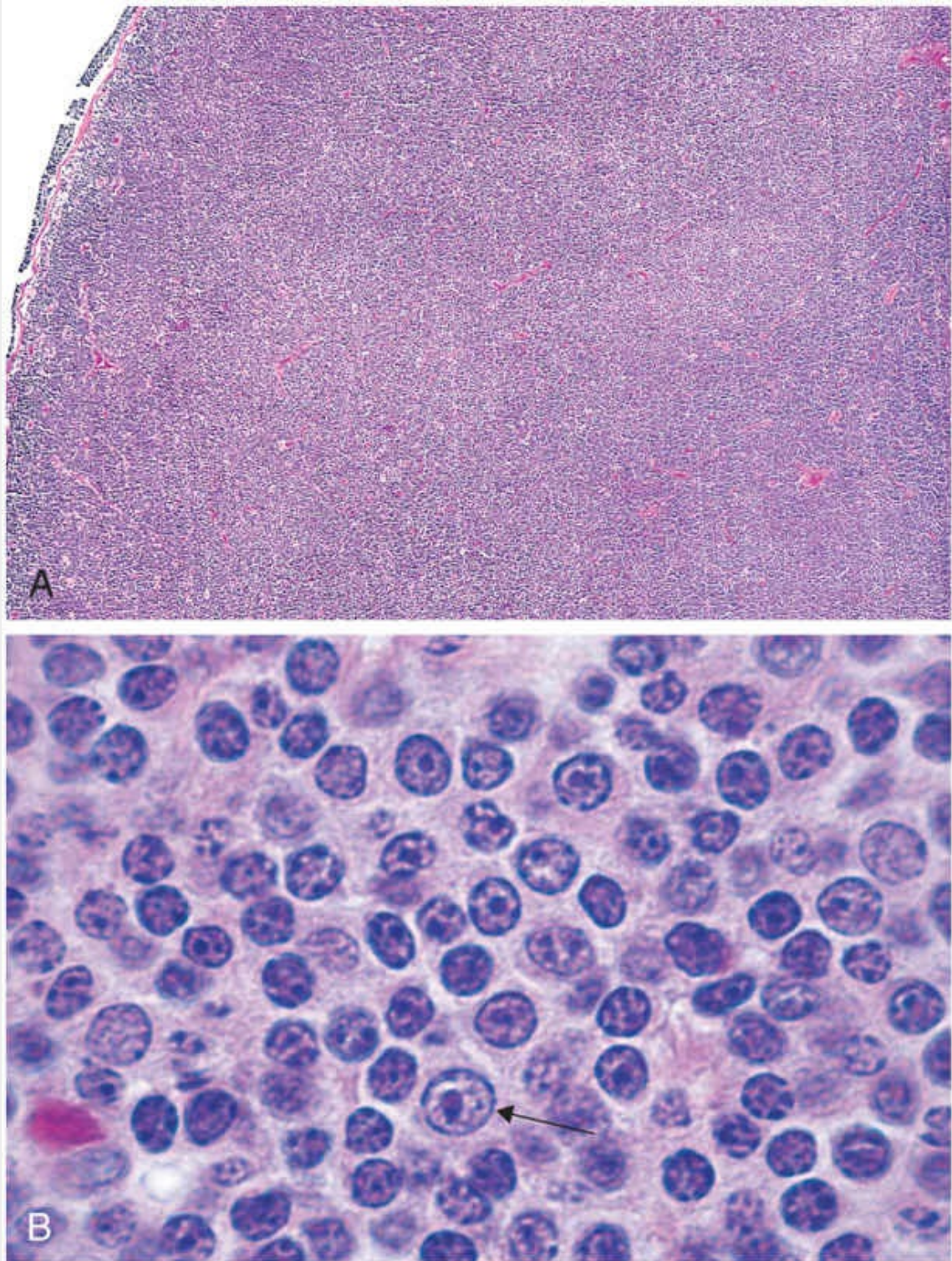



FIGURA 12.15 Linfoma linfocítico de pequenas células/leucemia linfocítica crônica — linfonodo. (A) Aumento pequeno mostrando o apagamento difuso da arquitetura do linfonodo. (B) Em grande aumento, as células tumorais apresentam, em sua maioria, o aspecto de pequenos linfócitos arredondados. Nesse campo,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

observa-se também a presença de um "prolinfócito", uma célula maior com nucléolo de localização central (*seta*). (A. Cortesia do Dr. José Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Imunofenótipo e Genética

LLC/LLPC são neoplasias de células B maduras que expressam CD20 e imunoglobulinas de superfície. As células tumorais também expressam CD5. Este é um achado diagnóstico útil, já que entre os linfomas de células B somente LLC/LLPC e linfoma de células do manto (discutidas mais adiante) comumente expressam CD5. Aproximadamente 50% dos tumores apresentam anormalidades cariotípicas, sendo que a mais comum consiste na trissomia do 12 e deleções nos cromossomos 11, 13 e 17. *Diferentemente de outras neoplasias de células B, as translocações cromossômicas são raras.*

Características Clínicas

No momento do diagnóstico, LLC/LLPC frequentemente são assintomáticos. Os sinais e sintomas clínicos mais comuns são inespecíficos e incluem fadiga fácil, perda de peso e anorexia. Observa-se a presença de linfadenopatia generalizada e hepatoesplenomegalia em 50% a 60% dos pacientes. A contagem de leucócitos pode estar levemente elevada (no LLPC) ou exceder 200.000 células/μL. A hipogamaglobulinemia se desenvolve em mais de 50% dos pacientes, geralmente em um momento tardio na sua evolução clínica, resultando em suscetibilidade aumentada a infecções bacterianas. Menos comumente observa-se anemia hemolítica autoimune e trombocitopenia.

A evolução e o prognóstico são extremamente variáveis e dependem do estágio da doença e achados genéticos. Por exemplo, a presença de anormalidades no gene supressor de tumor *TP53* está associada a uma sobrevida inferior a 30% em 10 anos, enquanto anormalidades isoladas do cromossomo 13q estão associadas a uma sobrevida que não é significativamente diferente daquela da população geral correspondente. Proposições sobre a patogenia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

molecular de LLC/LLPC levou ao desenvolvimento de novos fármacos eficazes que inibem de forma variada a sinalização BCR (p. ex., visando BTK) ou a função de BCL2. No entanto, a cura pode apenas ser alcançada com o transplante de células-tronco hematopoéticas, que é reservado para pacientes relativamente jovens nos quais há falha das terapias convencionais. Uma pequena fração dos tumores se transforma em tumores agressivos que se assemelham a linfoma difuso de grandes células B (*transformação de Richter*); após a transformação, a sobrevida média é inferior a 1 ano.

Linfoma Folicular

Este tumor relativamente comum constitui 40% dos LNHs adultos nos Estados Unidos. Assim como em LLC/LLPC, o linfoma folicular ocorre com muito menos frequência nas populações asiáticas.

Patogenia

Mais de 85% dos linfomas foliculares apresenta uma translocação característica (14;18) que funde o gene *BCL2* do cromossomo 18 ao *locus IgH* do cromossomo 14. Esse rearranjo cromossômico resulta na "superexpressão" inapropriada da proteína BCL2, que é um inibidor da apoptose e que contribui para a sobrevivência celular (Caps. 1 e 6). O sequenciamento do genoma completo de linfomas foliculares identificou mutações adicionais em genes que codificam proteínas modificadoras de histonas em cerca de um terço dos casos, sugerindo que mudanças epigenéticas também contribuam para a gênese desses tumores.

Morfologia

Os linfonodos geralmente estão obstruídos por uma intensa **proliferação nodular** (Fig. 12.16A). Mais comumente, as células neoplásicas predominantes são os chamados "**centrócitos**", células ligeiramente maiores do que os linfócitos em repouso que apresentam núcleos "clivados" de modo angular, com edentações proeminentes e invaginações lineares (Fig. 12.16B). A cromatina

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nuclear é grosseira e condensada, e os nucléolos são indistintos. Estes centrócitos são misturados a um número variável de **centroblastos**, células maiores com cromatina vesicular, vários nucléolos e quantidades modestas de citoplasma. Na maioria dos tumores, os centroblastos são um componente menor na celularidade geral, as mitoses são pouco frequentes e as células necróticas individuais (células em apoptose) não são encontradas. Essas características ajudam a distinguir o linfoma folicular da hiperplasia folicular, em que mitoses e apoptose são proeminentes. De maneira pouco comum, pode haver predomínio de células grandes, um padrão histológico que se correlaciona com um comportamento clínico mais agressivo.

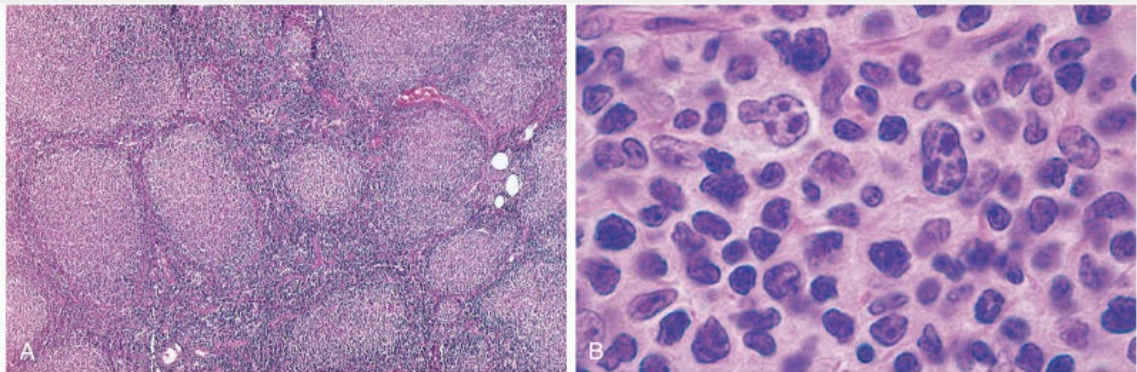



FIGURA 12.16 Linfoma folicular — linfonodo. (A) Presença de agregados nodulares de células do linfoma presentes em todo o linfonodo. (B) Em maior aumento, pequenas células linfoides apresentando cromatina condensada e contornos nucleares irregulares ou clivados (centrócitos), em meio a uma população de células maiores com nucléolos (centroblastos). (A. Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Imunofenótipo

Esses tumores expressam marcadores de células B, como o CD20 e o marcador de células B de centro germinativo CD10 e BCL6, um fator de transcrição que é necessário para a formação de centros germinativos de células B.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

O linfoma folicular ocorre principalmente em adultos com mais de 50 anos de idade e afeta homens e mulheres igualmente. Geralmente se manifesta como linfadenopatia generalizada indolor. No momento do diagnóstico, a medula óssea está envolvida em aproximadamente 80% dos casos. Embora a história natural seja longa (sobrevida média de aproximadamente 10 anos), o linfoma folicular não é curável, uma característica infeliz compartilhada com a maioria das doenças malignas linfoides relativamente indolentes. Como resultado, a terapia com fármacos citotóxicos e rituximab (anticorpo anti-CD20) é reservada para aqueles com doença intensa e sintomática. Os inibidores de BTK e BCL2 também são ativos nesta doença e estão sendo avaliados em ensaios clínicos. Em cerca de 30% a 40% dos pacientes, o linfoma folicular progride para o linfoma difuso de grandes células B. Essa transformação é um evento ameaçador, já que os tumores decorrentes dessas conversões são muito menos curáveis do que os linfomas difusos de células B originais, descritos mais adiante.

Linfoma de Células do Manto

O linfoma de células do manto é composto de células semelhantes a células B *naïve* localizadas nas zonas do manto de folículos linfoides normais. Constitui cerca de 6% de todos os LNHs e ocorre principalmente em homens com mais de 50 anos.

Patogenia

Quase todos os tumores apresentam uma translocação (11;14) que funde o gene *ciclina D1* no *locus IgH*. Esta translocação leva à superexpressão da ciclina D1, que estimula o crescimento por promover a progressão das células da fase G 1 para a fase S do ciclo celular (Cap. 6).

Morfologia

O linfoma de células do manto pode envolver linfonodos em um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

padrão difuso ou vagamente nodular. Os centros de proliferação estão ausentes, uma característica que ajuda a distinguir o linfoma de células do manto de LLC/LLPC. As células tumorais geralmente são ligeiramente maiores do que os linfócitos normais e apresentam um núcleo irregular, nucléolos discretos e citoplasma escasso. Menos comumente, as células são maiores e morfologicamente semelhantes aos linfoblastos. A medula óssea está envolvida na maioria dos casos e o sangue periférico em cerca de 20% dos casos. O tumor às vezes surge no trato gastrointestinal, muitas vezes se manifestando como nódulos submucosos multifocais que se parecem grosseiramente com pólipos (polipose linfomatoide).

Imunofenótipo

As células tumorais expressam IgM de superfície e IgD, o antígeno CD20 das células B e CD5, e eles contêm níveis elevados de proteína ciclina D1.

Características Clínicas

A maioria dos pacientes apresenta fadiga e linfadenopatia, e é encontrada uma doença generalizada que envolve a medula óssea, baço, fígado e (frequentemente) o trato gastrointestinal. Esses tumores são moderadamente agressivos e incuráveis. A sobrevida média é de 4 a 6 anos. Como as células LLC/LLPC, as células do linfoma de células do manto dependem dos sinais gerados por meio de BTK para a sobrevivência, e espera-se que os inibidores de BTK, recentemente disponíveis, melhorem os resultados clínicos.

Linfoma de Zona Marginal Extranodal

Este tumor indolente de células B surge mais comumente em tecidos epiteliais, como o estômago, glândulas salivares, intestino delgado e grosso, pulmões, órbita e mama.

Patogenia

O linfoma de zona marginal extranodal é um exemplo de um câncer que surge por meio da inflamação crônica e é sustentado por ela.
******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tende a se desenvolver nos tecidos que estão envolvidos por inflamação crônica desencadeada por distúrbios autoimunes (como a glândula salivar na síndrome de Sjögren e a glândula tireoide na tireoidite de Hashimoto) ou que são os locais de infecção crônica (como gastrite por *H. pylori*). No caso do linfoma de zona marginal gástrico associado ao *H. pylori*, a erradicação do *H. pylori* com terapia antibiótica geralmente leva a regressão das células tumorais, que dependem de citocinas inflamatórias, secretadas pelas células T específicas para *H. pylori*, para o seu crescimento e sobrevivência. Com base nestas observações, supõe-se que a doença seja iniciada no contexto de uma reação imune policlonal. Com a aquisição de mutações iniciadoras ainda desconhecidas, emerge um clone de células B que depende de sinais das células T-auxiliares estimuladas pelo antígeno para incitar o crescimento e a sobrevivência. Neste estágio, a retirada do antígeno responsável causa involução tumoral. À medida que a evolução clonal adicional leva a uma maior autonomia das células tumorais, a disseminação à distância pode ocorrer. Este tema de transição policlonal a monoclonal durante a linfomagênese também é aplicável à patogenia do linfoma induzido pelo EBV (discutido no Cap. 6).

Morfologia

As células B clonais caracteristicamente infiltram o epitélio dos tecidos envolvidos, muitas vezes se acumulando em pequenos agregados chamados **lesões linfoepiteliais**. Em alguns tumores, as células tumorais acumulam um citoplasma pálido abundante ou apresentam diferenciação plasmocitária, características peculiares, mas não patognomônicas.

Imunofenótipo

Este é um tumor de células B maduras que expressa CD20 e imunoglobulina de superfície, geralmente IgM.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

Esses tumores frequentemente apresentam-se como tumefação da glândula salivar, da tireoide ou da órbita ou são descobertos incidentalmente em um quadro de gastrite induzida por *H. pylori* ou um exame de imagem. Quando localizados, geralmente são curados por uma excisão simples, seguida de radioterapia.

Linfoma Difuso de Grandes Células B

O linfoma difuso de grandes células B é o tipo de linfoma mais comum em adultos, representando cerca de 35% dos LNH no adulto. Inclui vários subtipos que compartilham uma história natural agressiva.

Patogenia

Cerca de um terço dos linfomas difusos de grandes células B apresentam rearranjos do gene *BCL6*, localizado em 3q27, e uma fração ainda maior de tumores possui mutações pontuais de ativação no promotor *BCL6*. Ambas as aberrações resultam em níveis aumentados da proteína BCL6, um importante regulador transcricional da expressão gênica no centro germinativo de células B. Outros 30% dos tumores apresentam uma translocação (14;18) envolvendo o gene *BCL2* que resulta em superexpressão da proteína BCL2. Alguns desses tumores podem representar linfomas foliculares "transformados". Os tumores restantes apresentam diversas outras mutações condutoras, como translocações envolvendo o gene *MYC*.

Morfologia

As células B neoplásicas são grandes (no mínimo, 3 a 4 vezes o diâmetro de um linfócito em repouso) e variam em aparência de um tumor para o outro. Em muitos tumores, predominam as células com contornos nucleares redondos ou ovais, cromatina dispersa, muitos nucléolos distintos e quantidade modesta de citoplasma pálido (Fig. 12.17). Em outros tumores, as células apresentam núcleo vesicular redondo ou multilobulado, um ou dois nucléolos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proeminentes posicionados centralmente e citoplasma abundante pálido ou basofílico. Ocasionalmente, as células tumorais são altamente anaplásicas e incluem as células gigantes tumorais semelhantes às células de Reed-Sternberg, as células malignas do linfoma de Hodgkin.

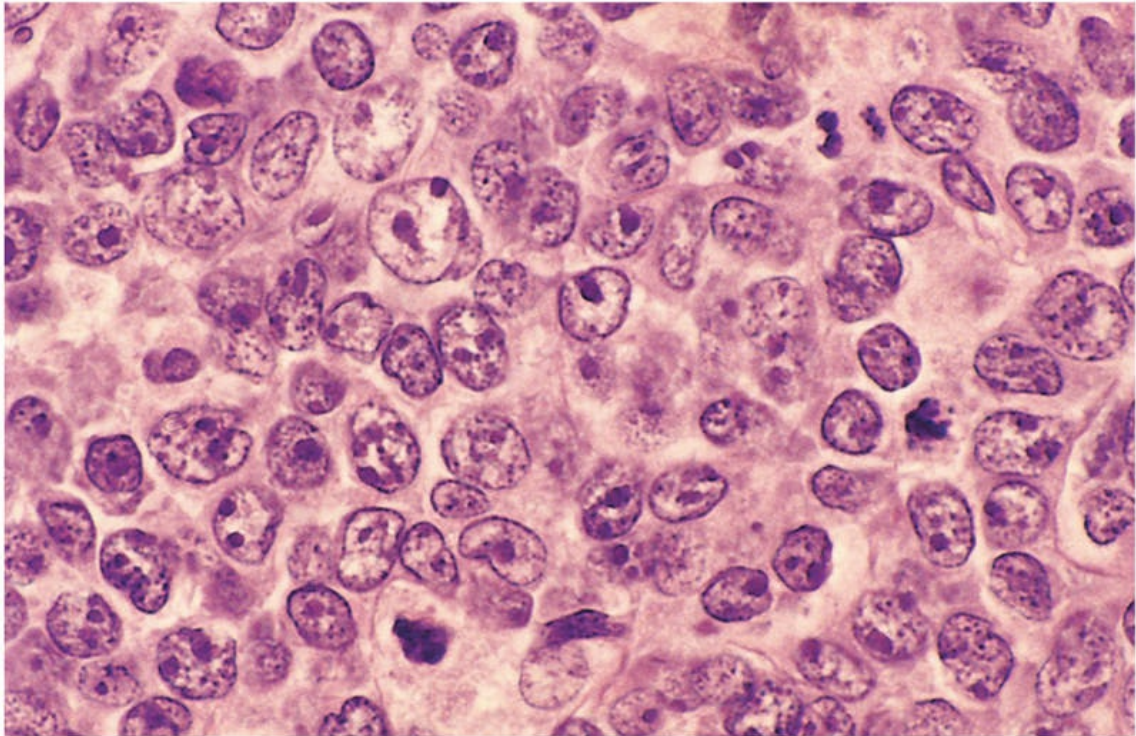



FIGURA 12.17 Linfoma difuso de grandes células B — linfonodo. As células tumorais apresentam grandes núcleos, cromatina frouxa e nucléolos proeminentes. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Imunofenótipo

Esses tumores de células B expressam antígeno CD20. Muitos também expressam IgM de superfície e/ou IgG. Outros antígenos (p. ex., CD10, BCL2) apresentam expressão variada.

Subtipos Especiais

Vários subtipos clinicopatológicos diferentes estão incluídos na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

categoria do linfoma difuso de grandes células B.

- *Os linfomas difusos de grandes células B associados ao EBV* surgem no contexto da síndrome da imunossupressão associada à imunodeficiência adquirida (AIDS), imunossupressão iatrogênica (p. ex., indivíduos transplantados) e idosos. Nas situações pós-transplante, esses tumores frequentemente se iniciam como proliferação policlonal de células B induzida pelo EBV, que pode regredir se a função imune for restabelecida.
- O *herpes-vírus do sarcoma de Kaposi* (SKHV), também conhecido como *herpes-vírus humano tipo 8* (HHV-8), está associado a raros *linfomas primários de efusão*, que podem surgir nas cavidades pleural, pericárdica ou peritoneal. Esses tumores encontram-se infectados de forma latente pelo SKHV, que codifica proteínas homólogas a diversas oncoproteínas conhecidas, incluindo a ciclina D1. Assim como os linfomas associados ao EBV, a maioria dos pacientes acometidos é imunodeprimido.
- Os *linfomas de grandes células B mediastinais* ocorrem frequentemente em mulheres jovens e mostram tendência de disseminação para as vísceras abdominais e para o sistema nervoso central.

Características Clínicas

Apesar de a idade média de apresentação ser de aproximadamente 60 anos, os linfomas difusos de grandes células B podem ocorrer em qualquer idade; eles constituem cerca de 15% dos linfomas da infância. Geralmente, os pacientes desenvolvem uma massa de crescimento rápido, frequentemente sintomática, em um ou vários locais. Apresentações extranodais são comuns. Apesar de o trato gastrointestinal ser o local extranodal mais frequente, os tumores podem surgir virtualmente em qualquer órgão ou tecido. Diferentemente dos linfomas mais indolentes (p. ex., linfoma folicular), o envolvimento do fígado, baço e medula óssea não é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

comum no momento do diagnóstico.

Sem tratamento, os linfomas difusos de grandes células B são agressivos e rapidamente fatais. Com a combinação intensiva de quimioterapia e imunoterapia anti-CD20, são alcançadas remissões completas em 60 a 80% dos pacientes; destes, aproximadamente 50% permanecem livre da doença e aparentam estar curados. Outros tratamentos agressivos (p. ex., quimioterapia de alta dose e transplante de células-tronco hematopoéticas) oferecem alguma esperança para os demais.

Linfoma de Burkitt

O linfoma de Burkitt é endêmico em regiões da África e ocorre esporadicamente em outras regiões geográficas, incluindo os Estados Unidos. Histopatologicamente, as doenças africanas e as não endêmicas são idênticas, embora haja diferenças clínicas e do aspecto virológico.

Patogenia

O linfoma de Burkitt está altamente associado a translocações envolvendo o gene *MYC* no cromossomo 8 que resultam em superexpressão do fator de transcrição MYC. Como mencionado no Capítulo 6, MYC é o principal regulador do metabolismo de Warburg (glicólise aeróbica), uma característica marcante do câncer que está associada ao rápido crescimento celular. Em consonância com esta associação, o linfoma de Burkitt é considerado o tumor humano de crescimento mais rápido. A maioria das translocações funde o gene *MYC* com o gene *IgH* no cromossomo 14, mas translocações variadas envolvendo os *loci* das cadeias leves k e λ também são observadas. O resultado de cada uma é o mesmo — desregulação e superexpressão de *MYC*. Na maioria dos casos endêmicos e em cerca de 20% dos casos esporádicos, as células tumorais se encontram infectadas de modo latente pelo EBV, e esta relação é discutida no Capítulo 6.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As células tumorais apresentam tamanho intermediário, núcleos ovais ou redondos e 2 a 5 nucléolos distintos (Fig. 12.18). Contêm quantidade moderada de citoplasma basofílico ou anfofílico com frequentes vacúolos lipídicos pequenos (aspecto observado apenas em esfregaços). Taxas muito altas de proliferação e apoptose são características, a última apresentando numerosos macrófagos teciduais contendo fragmentos nucleares fagocitados. Esses macrófagos benignos são frequentemente envoltos por um espaço claro, criando um **padrão de "céu estrelado"**.

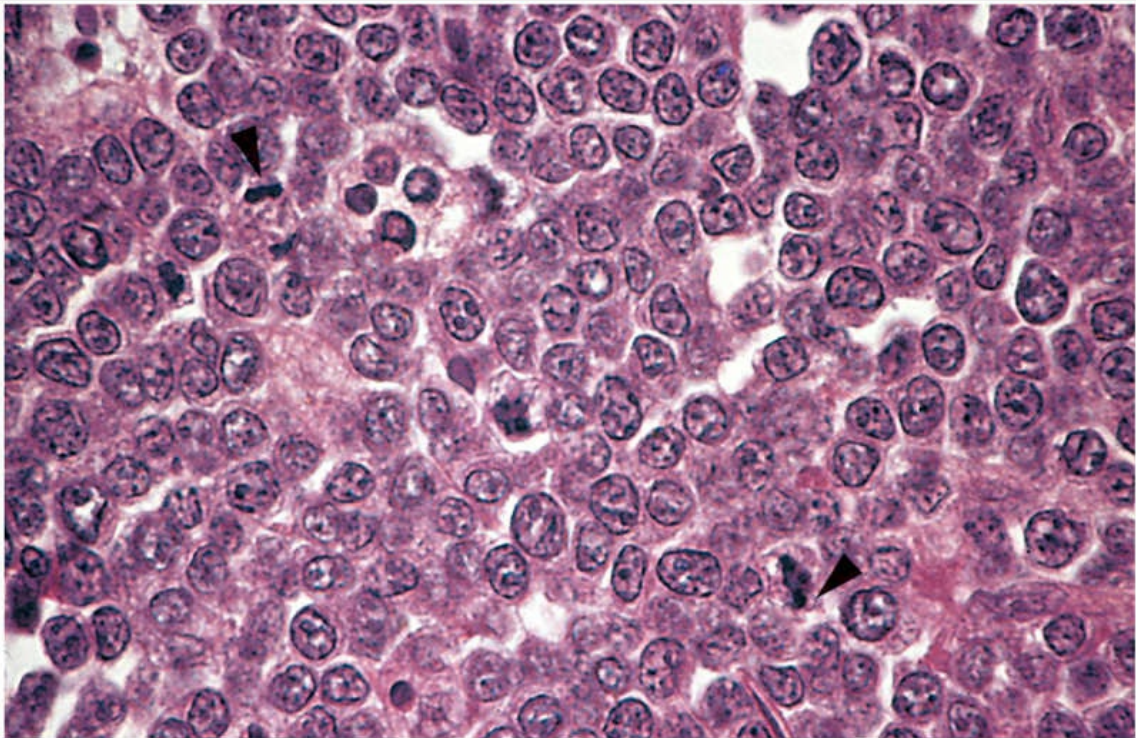



FIGURA 12.18 Linfoma de Burkitt — linfonodo. Observam-se células tumorais com núcleos bastante uniformes, o que proporciona um aspecto monótono. Observe o elevado índice de atividade mitótica (*cabeças de setas*) e nucléolos proeminentes. O padrão de "céu estrelado" produzido por macrófagos normais, intercalados e levemente corados é mais bem visualizado em menor aumento. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Imunofenótipo

Esses tumores expressam IgM de superfície, o marcador CD20 de células B, e os marcadores CD10 e BCL6 de células B do centro germinativo.

Características Clínicas

Tanto as formas endêmicas quanto as esporádicas não endêmicas afetam principalmente crianças e jovens adultos. O linfoma de Burkitt abrange aproximadamente 30% dos LNHs da infância nos Estados Unidos. A doença geralmente surge em locais extranodais. Os tumores endêmicos frequentemente se manifestam como massas maxilares ou mandibulares, enquanto os tumores envolvendo o intestino, retroperitônio e ovários são mais comuns na América do Norte. As apresentações leucêmicas às vezes ocorrem, e devem ser diferenciadas da LLA, que é tratada por regime terapêutico diferente. O linfoma de Burkitt é muito agressivo; entretanto, com regimes quimioterápicos muito intensivos, a maioria dos pacientes pode ser curada.

Neoplasias Plasmocitárias e Doenças Relacionadas

Estas proliferações de células B contêm plasmócitos neoplásicos que secretam uma imunoglobulina monoclonal ou fragmento de imunoglobulina, que serve como marcador tumoral e muitas vezes tem consequências patológicas. Coletivamente, as neoplasias de plasmócitos e distúrbios relacionados representam cerca de 15% das mortes causadas por neoplasias linfoides. A mais comum e mortal dessas neoplasias é o mieloma múltiplo, dos quais há cerca de 15 mil novos casos por ano nos Estados Unidos.

Uma imunoglobulina monoclonal identificada no sangue é denominada *proteína M*, em referência ao mieloma. Como as proteínas M completas têm pesos moleculares de 160 mil ou mais, elas ficam restritas ao plasma e ao fluido extracelular, e excluídas da urina na ausência de lesão glomerular. *No entanto, os plasmócitos neoplásicos muitas vezes sintetizam cadeias leves de imunoglobulina em excesso, juntamente com imunoglobulinas completas*. Em casos incomuns, os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tumores podem produzir apenas cadeias leves, que são detectadas e quantificadas no sangue e na urina por testes altamente sensíveis.

Os termos usados para descrever as imunoglobulinas anormais associadas a neoplasias de plasmócitos incluem *gamopatia monoclonal, disproteinemia e paraproteinemia*. Essas proteínas anormais estão associadas a várias entidades clinicopatológicas:

- O *mieloma múltiplo (mieloma plasmocitário),* a neoplasia de plasmócitos mais importante, geralmente apresenta-se como massas tumorais espalhadas por todo o sistema esquelético. O *plasmocitoma solitário* é uma variante pouco comum que se apresenta como uma única massa no osso ou nos tecidos moles. O *mieloma assintomático* é outra variante incomum definida pela falta de sintomas e por uma alta concentração plasmática de proteína M.
- A *gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI)* é aplicada a pacientes sem sinais ou sintomas que apresentam componentes M no sangue em concentração pequena a moderadamente grande. A GMSI é muito comum em adultos mais velhos e apresenta uma taxa de transformação baixa, mas constante para uma gamopatia monoclonal sintomática, na maioria das vezes para mieloma múltiplo.
- A *amiloidose primária ou associada à imunócito* resulta de uma proliferação monoclonal de plasmócitos que secretam cadeias leves que são depositadas como amiloides. Alguns pacientes têm mieloma múltiplo manifesto, mas outros têm apenas uma pequena população clonal de plasmócitos na medula.
- A *macroglobulinemia de Waldenström* é uma síndrome em que altos níveis de IgM levam a sintomas relacionados com a hiperviscosidade do sangue. Ocorre em adultos mais velhos, a maioria comumente associada ao linfoma linfoplasmocítico (descrito mais adiante).

Passamos agora a algumas entidades clinicopatológicas específicas. A amiloidose primária foi discutida juntamente com outros distúrbios

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do sistema imune no Capítulo 5.

Mieloma Múltiplo

O mieloma múltiplo é uma das doenças malignas linfoides mais comuns; aproximadamente 20 mil novos casos são diagnosticados nos Estados Unidos a cada ano. A idade média no momento do diagnóstico é de 70 anos, sendo mais comum em homens e indivíduos de origem africana. Envolve principalmente a medula óssea e, em geral, está associado a lesões líticas por todo o sistema esquelético.

A proteína M mais frequentemente produzida pelas células do mieloma é a IgG (60%), seguida da IgA (20%-25%); apenas raramente proteínas M do tipo IgM, IgD ou IgE são observadas. Nos casos restantes (15-20%), os plasmócitos produzem somente cadeias leves k ou ʎ. Devido ao seu pequeno tamanho, as cadeias leves livres são excretadas na urina, onde são denominadas *proteínas de Bence Jones*. Em alguns casos, plasmócitos malignos secretam tanto imunoglobulinas completas quanto cadeias leves livres, e produzem tanto proteínas de Bence Jones como proteínas M. Como será descrito adiante, o excesso de cadeias leves apresenta importantes efeitos patogênicos.

Patogenia

Como na maioria das outras doenças malignas de células B, os mielomas frequentemente apresentam translocações cromossômicas que fundem o *locus IgH* no cromossomo 14 a oncogenes, como os genes da ciclina D1 e D3. Como pode ser suposto a partir disso, a desregulação das ciclinas D é comum no mieloma múltiplo e acredita-se que contribua para aumentar a proliferação celular. A proliferação de células do mieloma também é estimulada pela citocina interleucina 6 (IL-6), que é produzida por fibroblastos e macrófagos no estroma da medula óssea. Mais tardiamente em sua evolução, são encontradas translocações envolvendo o gene *MYC* em alguns casos, particularmente nos pacientes portadores da doença agressiva.

O mieloma múltiplo apresenta uma série de efeitos adversos esqueléticos, no sistema imune e nos rins, o que contribui para a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

morbidade e mortalidade:

- **Fatores produzidos por plasmócitos neoplásicos medeiam a destruição óssea, a principal característica patológica do mieloma múltiplo.** De particular importância, os fatores derivados do mieloma aumentam a expressão do ligante do receptor ativador do NF-kB (RANKL) pelas células estromais da medula óssea, que por sua vez ativam osteoclastos. Outros fatores liberados pelas células tumorais são inibidores potentes da função dos osteoblastos. O efeito geral é o aumento da reabsorção óssea, causando hipercalcemia e fraturas patológicas.
- **O mieloma causa defeitos na imunidade humoral.** Através de mecanismos ainda incertos, as células de mieloma comprometem a função das células B normais. Ironicamente, embora o plasma apresente níveis elevados de imunoglobulina devido à presença da proteína M, a produção de anticorpos funcionais geralmente está profundamente deprimida. Como resultado, os pacientes correm alto risco de infecção bacteriana.
- A **disfunção renal** ocorre em virtude de vários efeitos patológicos do mieloma que podem se manifestar sozinhos ou de forma combinada. O mais importante são os *cilindros proteicos obstrutivos*, que geralmente se formam nos túbulos contorcidos distais e nos ductos coletores. Os cilindros consistem principalmente em proteínas de Bence Jones, juntamente com quantidades variáveis de imunoglobulina completa, proteína Tamm-Horsfall e albumina. A *deposição da cadeia leve* nos glomérulos ou no interstício, como depósitos amiloides ou lineares, também pode contribuir para o dano renal. A *hipercalcemia* completa o ataque ao rim, que pode causar desidratação, cálculos renais e surtos frequentes de *pielonefrite bacteriana*, causada em parte pela hipogamaglobulinemia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

O mieloma múltiplo geralmente se manifesta por **lesões esqueléticas destrutivas multifocais**, que mais comumente envolvem coluna vertebral, costelas, crânio, pélvis, fêmur, clavícula e escápula. Normalmente, as lesões surgem na cavidade medular, erodem o osso esponjoso e progressivamente destroem o osso cortical. A destruição óssea geralmente induz **fraturas patológicas**, mais frequentemente na coluna vertebral ou fêmur. As lesões ósseas geralmente surgem como defeitos de 1 a 4 cm de diâmetro em saca-bocado (Fig. 12.19A). O exame microscópico da medula revela número elevado de plasmócitos, que usualmente constituem mais de 30% da celularidade. As células do mieloma podem parecer plasmócitos normais, porém, mais frequentemente, apresentam características anormais, como nucléolos proeminentes ou inclusões citoplasmáticas anormais contendo imunoglobulina (Fig. 12.19B). Com a progressão da doença, as células do mieloma podem se espalhar para as vísceras ou tecidos moles e, em estágios terminais, um quadro leucêmico pode emergir.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

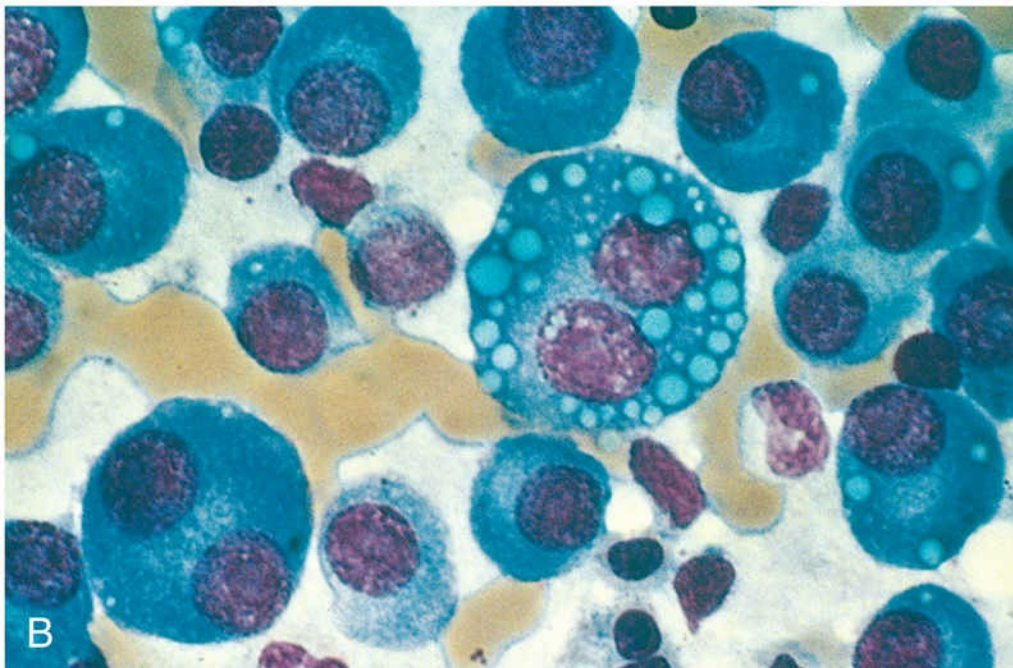
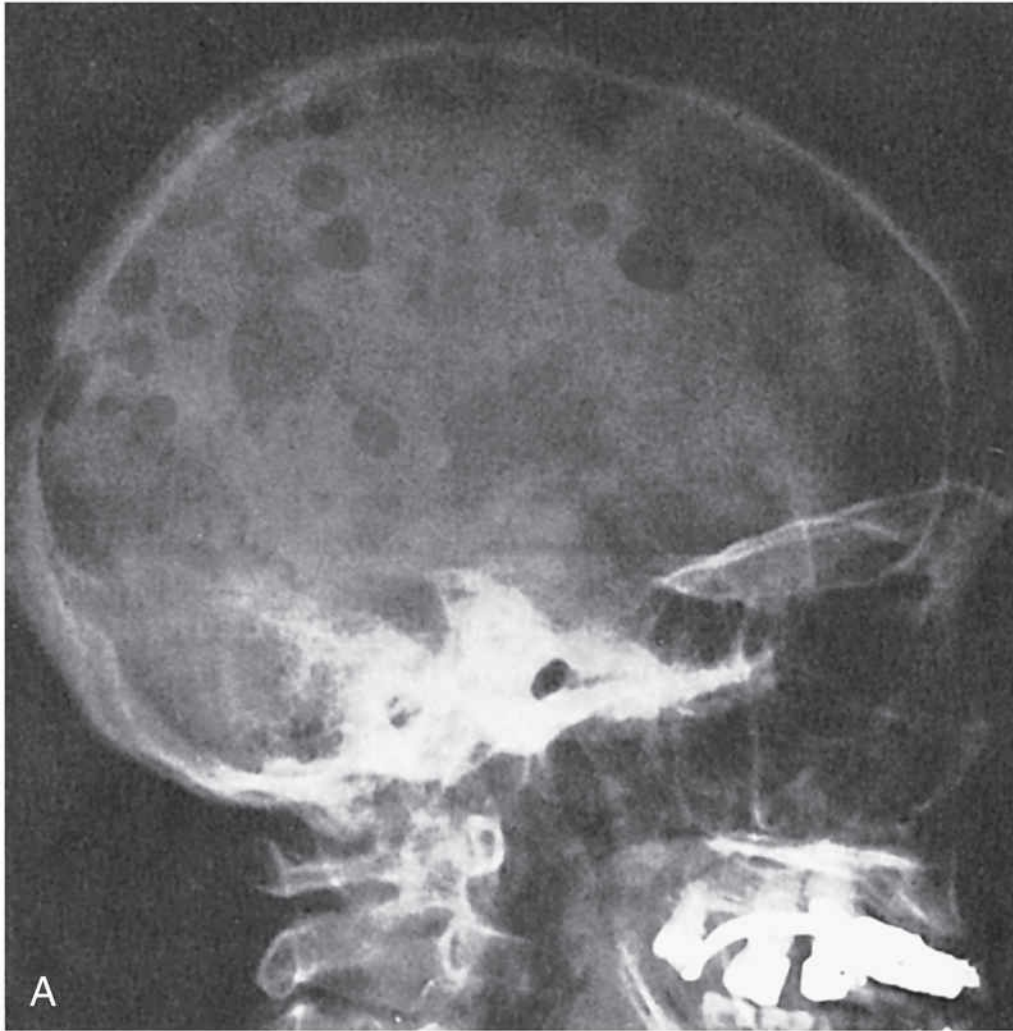



FIGURA 12.19 Mieloma múltiplo. (A) Radiografia do crânio, vista lateral. Os defeitos ósseos acentuados em forma de saca-bocado são mais óbvios na calvária (calota craniana). (B) Aspirado de medula óssea. As células medulares normais são substituídas, em grande parte, por plasmócitos, incluindo formas atípicas com múltiplos núcleos, nucléolos proeminentes e gotículas citoplasmáticas contendo imunoglobulinas.

O envolvimento renal (**nefrose do mieloma**) está associado a acúmulos de proteínas, que consistem principalmente em proteínas de Bence Jones, nos túbulos contorcidos distais e nos ductos coletores. Células gigantes multinucleadas, derivadas de macrófagos, geralmente circundam os acúmulos. As **células epiteliais adjacentes aos acúmulos frequentemente tornam-se necróticas ou atróficas** devido ao efeito tóxico das proteínas de Bence Jones. Outros processos patológicos comuns que envolvem o rim incluem **calcificação metastática**, decorrente da reabsorção óssea e hipercalcemia, **amiloidose da cadeia leve (AL),** que envolve os glomérulos renais e as paredes dos vasos; e **pielonefrite bacteriana**, secundária a uma suscetibilidade aumentada a infecções bacterianas. Raramente observam-se infiltrados de plasmócitos neoplásicos no interstício renal.

Características Clínicas

Os achados clínicos provêm principalmente de (1) os efeitos dos plasmócitos no esqueleto; (2) a produção excessiva de imunoglobulinas, que muitas vezes possuem propriedades físico-químicas anormais; e (3) a supressão da imunidade humoral.

A reabsorção óssea geralmente leva a *fraturas patológicas* e *dor crônica*. A *hipercalcemia* associada pode causar manifestações neurológicas, como confusão, fraqueza e letargia, e contribui para a disfunção renal. A diminuição da produção de imunoglobulinas normais configura a base para as *infecções bacterianas recorrentes*. A *insuficiência renal* é de grande importância e perde apenas para as infecções como causa de morte. A insuficiência renal ocorre em até 50% dos pacientes e está fortemente associada à presença e ao nível de *proteinúria de Bence Jones*, destacando a importância das cadeias leves

******ebook converter DEMO Watermarks*******

livres na doença renal. Certas cadeias leves também são propensas a causar *amiloidose* do tipo AL (Cap. 5), o que pode exacerbar a disfunção renal e promover depósitos em outros tecidos também.

Análises laboratoriais geralmente mostram níveis aumentados de imunoglobulinas no sangue e/ou proteínas de Bence Jones na urina. As cadeias leves livres e um componente de proteína M são observados em conjunto em 60% a 70% dos casos, enquanto em cerca de 20% dos pacientes, apenas cadeias leves livres estão presentes. Cerca de 1% dos mielomas são não secretores; portanto, a ausência do componente M detectável não exclui completamente o diagnóstico.

O diagnóstico se baseia em descobertas radiológicas e laboratoriais. Pode-se suspeitar fortemente quando os estudos de imagem mostram lesões ósseas típicas, mas o diagnóstico definitivo requer um exame de medula óssea. O envolvimento da medula causa frequentemente uma anemia normocítica normocrômica, às vezes acompanhada de leucopenia e trombocitopenia moderadas.

O prognóstico é variável. Os pacientes com lesões ósseas múltiplas, se não tratadas, raramente sobrevivem por mais de 6 a 12 meses, enquanto os pacientes com "mieloma assintomático" podem permanecer sem sintomas por muitos anos. A sobrevida média é de 4 a 7 anos. Embora a cura ainda não tenha sido alcançada, novas terapias oferecem esperança. As células de mieloma são sensíveis aos inibidores do proteassomo, uma organela celular que degrada proteínas indesejadas e dobradas irregularmente. Conforme discutido no Capítulo 2, as proteínas dobradas anormalmente ativam as vias apoptóticas, e as células do mieloma são propensas ao acúmulo de cadeias de imunoglobulina não emparelhadas e mal dobradas. Os inibidores do proteassomo provavelmente induzem a morte celular no mieloma, exacerbando essa tendência inerente. A lenalidomida, um composto semelhante à talidomida, também é eficaz no tratamento do mieloma, mas por meio de um mecanismo diferente que envolve a sua capacidade de estimular a degradação de proteínas específicas com atividades oncogênicas. Bisfosfonatos, fármacos que inibem a reabsorção óssea, reduzem as fraturas patológicas e limitam a hipercalcemia. O transplante de células-tronco hematopoéticas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

prolonga a vida, mas ainda não provou ser curativo.

Linfoma Linfoplasmacítico

O linfoma linfoplasmacítico é uma neoplasia de células B de adultos mais velhos que geralmente surge na sexta ou sétima décadas de vida. Embora apresente uma semelhança superficial com LLC/LLPC, é diferente pois uma fração substancial das células tumorais sofre diferenciação terminal com plasmócitos. Mais comumente, o plasmócito secreta IgM monoclonal, muitas vezes em quantidades suficientes para causar uma síndrome de hiperviscosidade conhecida como *macroglobulinemia de Waldenström*. Ao contrário do mieloma múltiplo, as complicações decorrentes da secreção de cadeias leves livres (p. ex., insuficiência renal e amiloidose) são relativamente raras e a destruição óssea não ocorre.

Patogenia

Praticamente todos os casos de linfoma linfoplasmacítico estão associados a mutações adquiridas em *MYD88*. O gene *MYD88* codifica uma proteína adaptadora que participa de eventos de sinalização que ativam NF-κB e também aumenta os sinais à jusante do complexo BCR (Ig), que pode promover o crescimento e a sobrevivência das células tumorais.

Morfologia

Tipicamente, a medula contém um infiltrado de linfócitos, plasmócitos e linfócitos plasmocitoides em proporções variadas, muitas vezes acompanhado de hiperplasia de mastócitos. Alguns tumores também contêm uma população de células linfoides maiores com cromatina nuclear vesicular e nucléolos proeminentes. As inclusões, ácido periódico de Schiff-positivas contendo imunoglobulina, são frequentemente observadas no citoplasma (**corpos de Russell**) ou no núcleo (**corpos de Dutcher**) de alguns plasmócitos. No momento do diagnóstico, o tumor geralmente se disseminou para os linfonodos, baço e fígado. A infiltração das

******ebook converter DEMO Watermarks*******

raízes nervosas, meninges e, mais raramente, o cérebro, também pode ocorrer com a progressão da doença.

Imunofenótipo

O componente linfoide expressa marcadores de células B, como CD20 e imunoglobulina de superfície, enquanto o plasmócito secreta a mesma imunoglobulina que é expressa na superfície das células linfoides. Em quase todos os tumores, a imunoglobulina secretada é uma IgM.

Características Clínicas

As queixas predominantes no momento da apresentação são inespecíficas e incluem fraqueza, fadiga e perda de peso. Aproximadamente metade dos pacientes apresenta linfadenopatia, hepatomegalia e esplenomegalia. A anemia causada pela infiltração da medula é comum. Cerca de 10% dos pacientes têm *hemólise autoimune* causada por *aglutininas frias*, anticorpos IgM que se ligam a eritrócitos em temperaturas inferiores a 37°C.

Pacientes com tumores secretores de IgM apresentam sinais e sintomas adicionais decorrentes das propriedades físico-químicas da IgM. Devido ao seu grande tamanho, em altas concentrações, a IgM aumenta consideravelmente a viscosidade do sangue, dando origem a uma *síndrome de hiperviscosidade* caracterizada por:

- *Comprometimento visual* associado ao congestionamento venoso, que é refletido por tortuosidade e distensão das veias da retina; hemorragias retinais e exsudatos também podem contribuir para problemas de visão.
- *Problemas neurológicos* como cefaleias, tonturas, surdez e estupor, todos decorrentes do fluxo sanguíneo venoso lento.
- *Hemorragia* relacionada com a formação de complexos entre macroglobulinas e fatores de coagulação, bem como interferência na função plaquetária.
- *Crioglobulinemia* resultante da precipitação de macroglobulinas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

em baixas temperaturas, causando sintomas como fenômeno de Raynaud e urticária ao frio.

O linfoma linfoplasmacítico é uma doença progressiva incurável. Como a maioria das IgMs é intravascular, os sintomas causados pelos altos níveis de IgM (p. ex., hiperviscosidade e hemólise) podem ser atenuados temporariamente por plasmaférese. O crescimento tumoral pode ser controlado com baixas doses de fármacos quimioterápicos e imunoterapia com anticorpos anti-CD20, e um trabalho recente mostrou que os inibidores de BTK também são eficazes. A transformação para linfoma de grandes células B ocorre, mas é incomum. A sobrevida média é de cerca de 4 anos.

Linfoma de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin compreende um grupo distinto de neoplasias caracterizado pela presença de uma *célula gigante tumoral*, a *célula de Reed-Sternberg* (RS). Ao contrário da maioria dos LNHs, os linfomas de Hodgkin surgem em um único linfonodo ou cadeia de linfonodos e normalmente se espalham de forma gradual para linfonodos anatomicamente contíguos. Embora, atualmente, os linfomas de Hodgkin sejam conhecidos como tumores de células B não usuais, eles se distinguem dos LNHs por suas características clinicopatológicas incomuns.

Classificação

Cinco subtipos de linfoma de Hodgkin são reconhecidos: (1) esclerose nodular, (2) celularidade mista, (3) rico em linfócitos, (4) com depleção de linfócitos e (5) com predomínio de linfócitos. Nos quatro primeiros subtipos, as células RS compartilham certas características morfológicas e imunofenotípicas (descritas mais adiante), levando alguns pesquisadores a agrupar essas entidades como *linfoma de Hodgkin clássico*. O tipo com predomínio de linfócitos é classificado pela expressão dos marcadores de células B do centro germinativo pelas células RS. Este subtipo e as duas formas mais comuns de linfoma de Hodgkin clássico, a esclerose nodular e os tipos de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

celularidade mista, são discutidos a seguir.

Morfologia

O elemento *sine qua non* constituinte do linfoma de Hodgkin é a **célula Reed-Sternberg** (RS) (Fig. 12.20), uma célula muito grande (15 a 45 µm de diâmetro) que apresenta um núcleo multilobulado enorme, nucléolos excepcionalmente proeminentes e abundantes e citoplasma em geral levemente eosinofílico. As **células com imagens nucleares, ou lóbulos nucleares parecendo imagens especulares uns dos outros, cada metade contendo grandes nucléolos acidófilos (semelhantes a inclusões) circundados por uma zona clara**, são particularmente características e se assemelham a olhos de coruja. Típicas células RS e suas variantes apresentam imunofenótipo característico, já que expressam CD15 e CD30, e deixam de expressar CD45 (antígeno leucocitário comum), antígenos de células B e de células T. Como devemos notar, as células RS "clássicas" são comuns no subtipo de celularidade mista, incomuns no subtipo esclerose nodular e raras no subtipo com predominância linfocítica; nestes dois últimos subtipos, outras variantes características das células de RS predominam.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

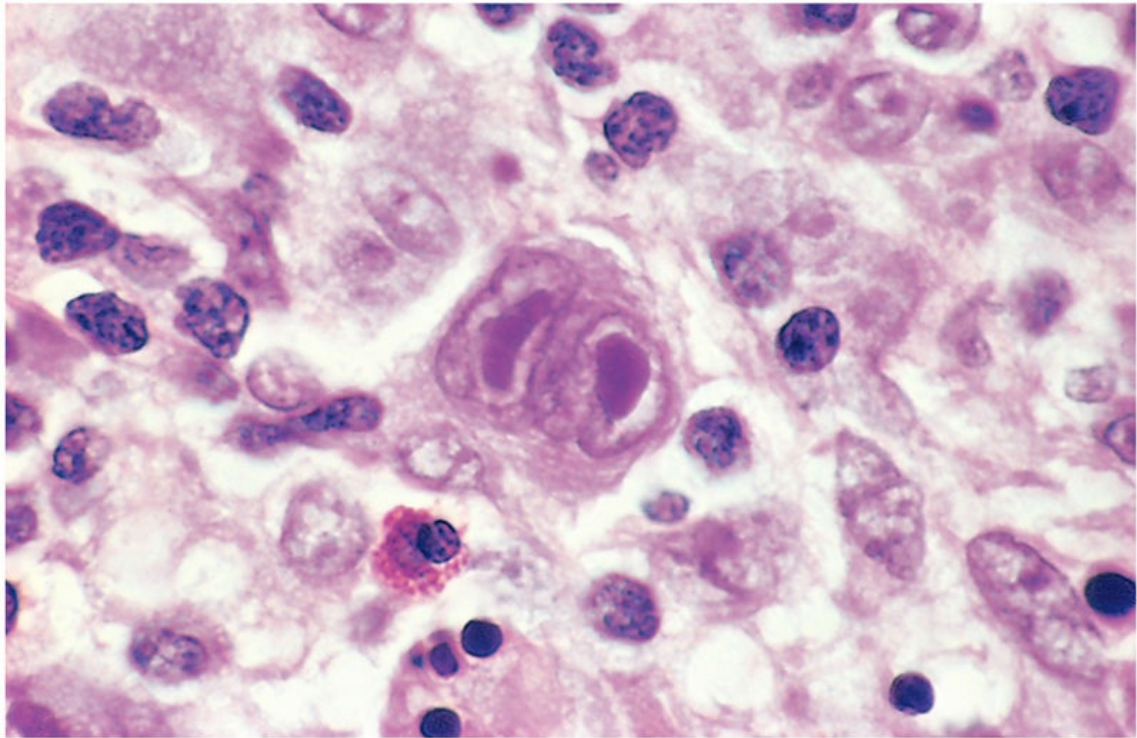



FIGURA 12.20 Linfoma de Hodgkin — linfonodo. Célula de Reed-Sternberg binucleada com grandes nucléolos semelhantes a inclusões e citoplasma abundante, circundada por linfócitos, macrófagos e um eosinófilo. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

O **linfoma de Hodgkin do tipo esclerose nodular** é a forma mais comum. É igualmente frequente em homens e mulheres, e apresenta grande propensão de envolver os linfonodos cervicais inferiores, supraclaviculares e mediastinais. A maioria dos pacientes é composta por adolescentes ou adultos jovens, e o prognóstico geral é excelente. Caracteriza-se morfologicamente por:

- **Células lacunares** (Fig. 12.21), uma particular variante da célula RS, que apresenta um único núcleo multilobulado, múltiplos nucléolos pequenos e citoplasma abundante de coloração pálida. Nos cortes de tecido fixados por formol, o citoplasma frequentemente está rompido, deixando o núcleo em um espaço vazio (lacuna). O imunofenótipo das variantes lacunares é idêntico ao das outras células RS encontrados nos subtipos clássicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- **Bandas de colágeno**, que dividem o tecido linfoide em nódulos circunscritos (Fig. 12.22). A fibrose pode ser escassa ou abundante, e o infiltrado celular apresenta várias proporções de linfócitos, eosinófilos, histiócitos e células lacunares.

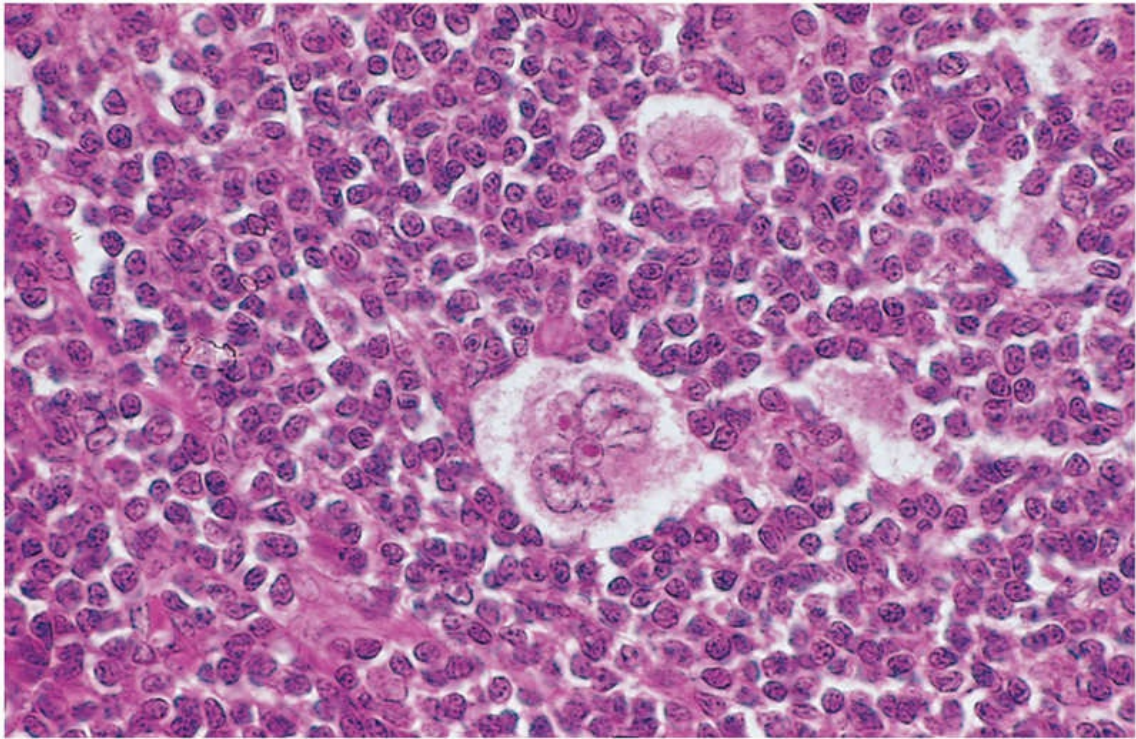



FIGURA 12.21 Linfoma de Hodgkin, tipo esclerose nodular — linfonodo. Observa-se uma "célula lacunar" distinta, com núcleo multilobulado contendo muitos nucléolos pequenos, localizada em um espaço vazio criado pela retração do seu citoplasma. Encontra-se circundada por linfócitos. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

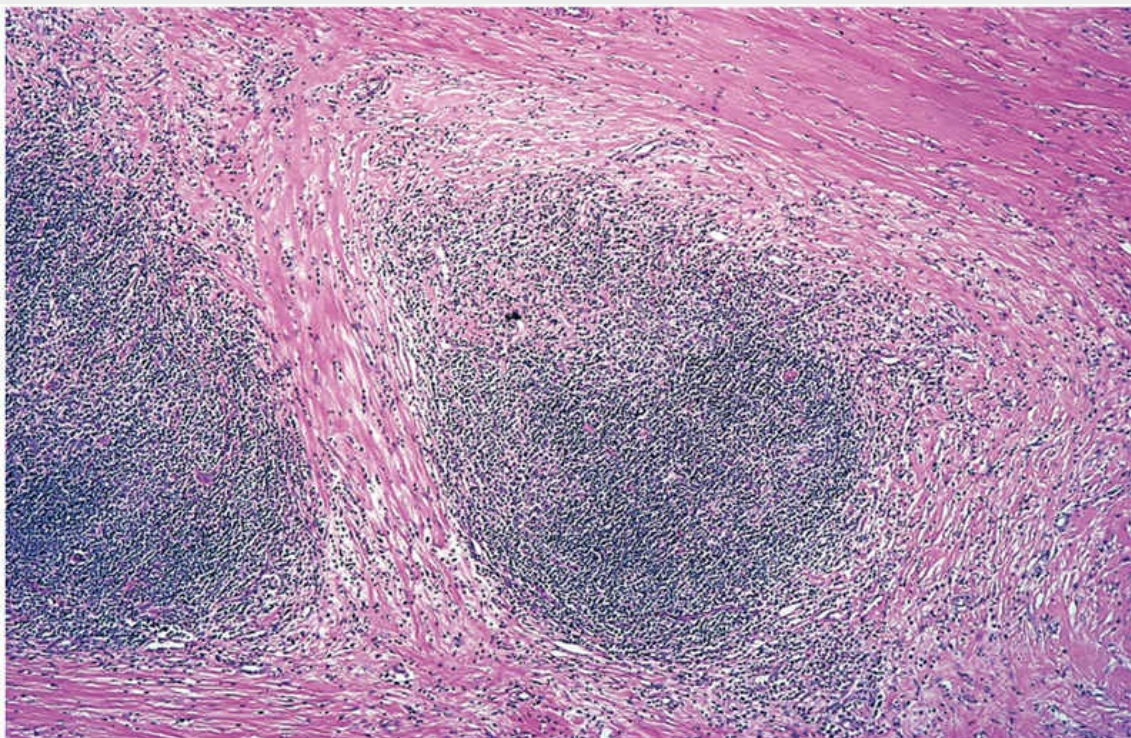



FIGURA 12.22 Linfoma de Hodgkin, tipo esclerose nodular — linfonodo. Essa micrografia, em pequeno aumento, mostra bandas bem definidas de colágeno acelular róseo que subdividiram as células tumorais em nódulos. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

O **linfoma de Hodgkin do tipo celularidade mista** constitui a forma mais comum de linfoma de Hodgkin em pacientes com mais de 50 anos, e abrange cerca de 25% dos casos totais. Ele é mais predominante no sexo masculino. As **células de RS clássicas** são numerosas e encontram-se em meio a um infiltrado inflamatório heterogêneo contendo linfócitos pequenos, eosinófilos, plasmócitos e macrófagos (Fig. 12.23). Esse subtipo apresenta maior tendência de disseminação e também de associação a manifestações sistêmicas quando comparado ao subtipo da esclerose nodular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

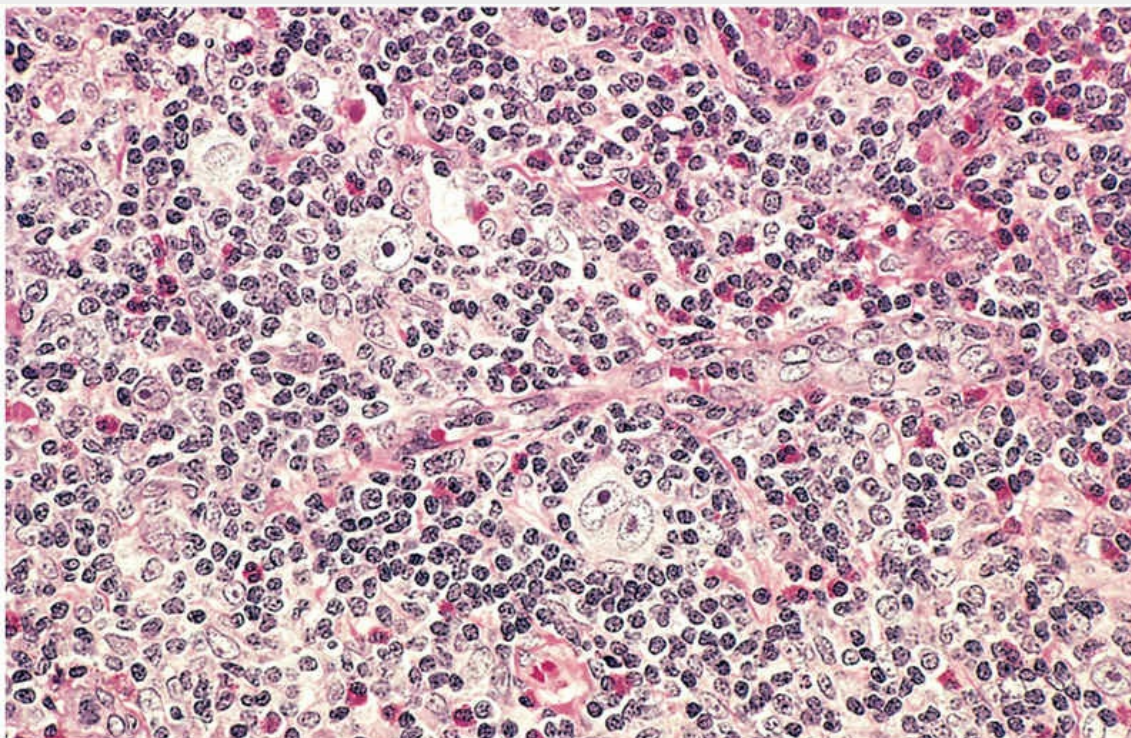



FIGURA 12.23 Linfoma de Hodgkin, tipo celularidade mista — linfonodo. Uma célula de Reed-Sternberg binucleada diagnóstica é circundada por eosinófilos, linfócitos e histiócitos. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

O linfoma de Hodgkin do tipo com predomínio de linfócitos é responsável por cerca de 5% dos casos, caracteriza-se pela presença da variante **linfo-histiocítica (LH) das células RS**, que apresentam núcleo delicado e multilobulado, cujo aspecto assemelha-se ao de uma pipoca (“célula em pipoca”). As variantes LH geralmente são encontradas em grandes nódulos contendo principalmente células B pequenas em meio a variado número de macrófagos (Fig. 12.24). Outros tipos de células reativas, como eosinófilos, encontram-se escassos ou ausentes, e células RS típicas são raras. Diferentemente das variantes RS no linfoma de Hodgkin “clássico”, as variantes LH expressam marcadores de células B (p. ex., CD20) e geralmente são negativas para CD15 e CD30. A maioria dos pacientes com esse subtipo desenvolve linfadenopatia cervical isolada ou axilar e, de modo geral, o prognóstico é excelente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

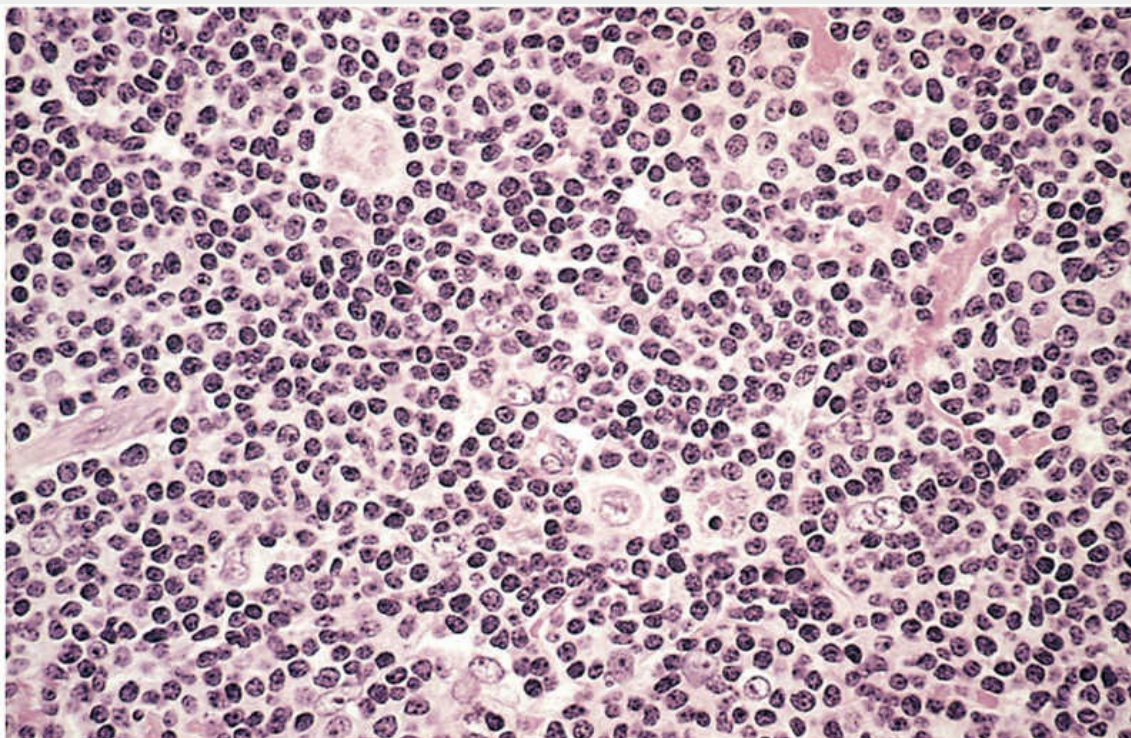



FIGURA 12.24 Linfoma de Hodgkin, tipo nodular com predomínio de linfócitos—linfonodo. Observam-se numerosos linfócitos de aspecto maduro, circundando variantes linfocíticas e histiocíticas esparsas, de coloração pálida, e grandes (células tipo "pipoca"). (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

É evidente que o linfoma de Hodgkin apresenta uma ampla gama de padrões histopatológicos que muitas vezes simulam um processo inflamatório reativo. Independentemente do subtipo, **o diagnóstico baseia-se na identificação definitiva das células de RS ou suas variantes entre as células reativas**. A imunofenotipagem desempenha um papel importante na distinção entre o linfoma de Hodgkin, as condições reativas e outras formas de linfoma. Em todos os subtipos, envolvimento do baço, fígado, medula óssea e outros órgãos pode aparecer no curso da doença e assumir a forma de nódulos irregulares compostos por uma mistura de células de RS e células reativas, semelhante ao padrão observado nos linfonodos.

Patogenia

A origem das células RS permaneceu obscura durante a maior parte

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do século XX, entretanto sua origem foi finalmente esclarecida através de estudos moleculares sofisticados realizados em uma única célula de RS microdissecada. Esses estudos mostraram que cada célula de RS, independentemente do caso, apresentava os mesmos rearranjos no gene de imunoglobulina e que os genes de imunoglobulina rearranjados também sofreram hipermutação somática. Como resultado, chegou-se ao consenso de que **o linfoma de Hodgkin é uma neoplasia derivada de células B do centro germinativo.**

Outra pista para a etiologia do linfoma de Hodgkin se origina no envolvimento frequente de EBV. O EBV encontra-se presente nas células RS em até 70% dos casos do subtipo celularidade mista e em uma fração menor das outras formas "clássicas" do linfoma de Hodgkin. A estrutura genômica do EBV é idêntica em todas as células RS de um mesmo caso, indicando que a infecção precede a transformação e expansão clonal (e, portanto, pode estar relacionada com elas). Assim, a infecção pelo EBV provavelmente consiste em uma entre as várias etapas que contribuem para o desenvolvimento tumoral, particularmente no subtipo celularidade mista.

O característico infiltrado inflamatório, não neoplásico, surge após estímulo de várias citocinas. Algumas delas são secretadas pelas células RS, incluindo a IL-5 (que atrai e ativa os eosinófilos), o fator transformador de crescimento β, um fator fibrogênico; e a IL-13, que pode estimular as células de RS por meio de mecanismos autócrinos. As células inflamatórias responsivas produzem fatores adicionais que estimulam o crescimento e a sobrevivência das células de RS e contribuem para a reação tecidual.

O linfoma de Hodgkin é um exemplo cardinal de um tumor que escapa da resposta imune do hospedeiro, expressando proteínas que inibem a função das células T. As células de RS do linfoma de Hodgkin clássico expressam níveis elevados de ligantes de PD, fatores que antagonizam as respostas das células T. Em muitos tumores, a região no cromossomo 9 contendo os genes que codificam os dois ligantes PD, PD-L1 e PD-L2, está amplificada, uma alteração que parece contribuir para a sua superexpressão. A importância da expressão do ligante PD foi comprovada em ensaios clínicos com a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

utilização de anticorpos que bloqueiam PD-1, que é o receptor de células T para ligantes PD (Cap. 6). A maioria dos tumores, mesmo aqueles que são resistentes a todas as outras terapias, são sensíveis aos anticorpos anti PD-1, presumivelmente devido à reativação de uma resposta de hospedeiro latente que foi reprimida pelo eixo de sinalização do ligante PD/PD-1.

Características Clínicas

O linfoma de Hodgkin, assim como o LNH, geralmente se manifesta como linfadenopatia indolor. Embora uma distinção definitiva do LNH possa ser realizada somente pelo exame de uma biópsia de tecido, várias características clínicas facilitam o diagnóstico de linfoma de Hodgkin (Tabela 12.9). Após o diagnóstico, o estadiamento é utilizado para orientar a terapia e determinar o prognóstico (Tabela 12.10). Os pacientes mais jovens com subtipos mais favoráveis tendem a apresentar a doença no estágio I ou estágio II e geralmente não apresentam os chamados "sintomas B" (febre, perda de peso, suores noturnos). Pacientes com doença avançada (estágios III e IV) são mais propensos a exibir os sintomas B, assim como prurido e anemia. Devido às complicações de longo prazo da radioterapia, atualmente, mesmo pacientes com doença do estágio I são tratados com quimioterapia sistêmica. A doença mais avançada geralmente também é tratada com quimioterapia, às vezes associada à radioterapia do campo envolvido.

Tabela 12.9

Diferenças Clínicas entre os Linfomas de Hodgkin e Não Hodgkin

Linfoma de Hodgkin	Linfoma Não Hodgkin
Mais frequentemente localizado em um único grupo axial de linfonodos (cervical, mediastinal, para-aórtico)	Comprometimento mais frequente de múltiplos linfonodos periféricos
Disseminação ordenada por contiguidade	Disseminação não contígua
Linfonodos mesentéricos e anel de Waldeyer raramente envolvidos	Anel de Waldeyer e linfonodos mesentéricos comumente envolvidos
Envolvimento extranodal incomum	Envolvimento extranodal comum

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tabela 12.10

Estadiamento Clínico dos Linfomas de Hodgkin e Não Hodgkin (Classificação de Ann Arbor)[*]

Estágio	Distribuição da Doença
I	Envolvimento de uma única região do linfonodo (I) ou envolvimento de um único órgão ou tecido extralinfático (I_E)
II	Envolvimento de duas ou mais regiões do linfonodo apenas no mesmo lado do diafragma (II) ou comprometimento contíguo limitado de um órgão ou tecido extralinfático (II_E)
III	Envolvimento de regiões de linfonodos em ambos os lados do diafragma (III) podendo incluir o baço (III_S), comprometimento limitado contíguo de um órgão ou sítio extralinfático (III_E) ou ambos (III_{ES})
IV	Focos múltiplos ou disseminados de comprometimento de um ou mais órgãos ou tecidos extralinfáticos, com ou sem envolvimento linfático

De Carbone PT, et al: Symposium (Ann Arbor): staging in Hodgkin disease. *Cancer Res* 31:1707, 1971.

[*] Todos os estágios são ainda subdivididos com base na ausência (A) ou presença (B) dos seguintes sinais e sintomas clínicos: febre significativa, sudorese noturna, perda de peso inexplicada superior a 10% do peso corporal normal.

A perspectiva, mesmo para aqueles com doença avançada, é muito boa. A taxa de sobrevida de 5 anos para pacientes com doença do estágio I-A ou II-A é superior a 90%. Mesmo com doença avançada (estágio IV-A ou IV-B), a taxa de sobrevida global de 5 anos sem doença é de cerca de 50%. Entre os sobreviventes de longa duração tratados com radioterapia, foi relatado um risco maior de certas doenças malignas, incluindo câncer de pulmão e câncer de mama, bem como de doenças cardiovasculares. Esses resultados têm estimulado o desenvolvimento de novos protocolos que minimizam o uso de radioterapia e usam quimioterapia menos tóxica. Como já mencionado, os anticorpos anti-PD-1 produziram excelentes respostas em pacientes com doença recidivante e refratária, e representam uma imunoterapia promissora.

Diversas Neoplasias Linfoides

Entre as muitas outras formas de neoplasia linfoide descritas na classificação da OMS, algumas com características clínicas importantes ou distintas merecem uma breve discussão.

Leucemia de Células Pilosas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A leucemia de células pilosas consiste em uma neoplasia incomum e indolente de células B, caracterizada pela presença de células leucêmicas com projeções finas, semelhantes a pelos. As células tumorais expressam marcadores de células B (CD20), imunoglobulina de superfície, assim como CD11c e CD103; os dois últimos antígenos não são expressos na maioria dos outros tumores de células B, tornando-se úteis para o diagnóstico. Praticamente todos os casos estão associados a mutações ativadoras na serina/treonina cinase BRAF, que se encontra também mutada em vários outros cânceres (Cap. 6).

A leucemia de células pilosas ocorre principalmente em homens idosos, e suas manifestações são resultado da infiltração da medula óssea e do baço. A *esplenomegalia*, muitas vezes maciça, é o achado mais comum e representa, em alguns casos, apenas um achado físico. Observa-se *pancitopenia*, resultante da infiltração medular e sequestro esplênico, em mais da metade dos casos. O envolvimento dos linfonodos é raro. A leucocitose é incomum, e está presente em 15% a 20% dos pacientes; entretanto, "células pilosas" dispersas podem ser identificadas nos esfregaços de sangue periférico na maioria dos casos. A doença é indolente, mas progressiva se não tratada; a pancitopenia e as infecções causam os principais problemas clínicos. Ao contrário de grande parte das outras neoplasias linfoides indolentes, esse tumor é extremamente sensível a agentes quimioterápicos, particularmente os nucleosídeos de purina. Respostas completas e duradouras são a regra, e o prognóstico é excelente. Os tumores que falham na terapia convencional têm excelentes respostas com os inibidores de BRAF, que, em última instância, podem se tornar o tratamento de escolha.

Micose Fungoide e Síndrome de Sézary

Esses tumores de células T CD4+ ocorrem na pele; como resultado, frequentemente são chamados linfomas cutâneos de células T. A micose fungoide geralmente se manifesta como erupção eritrodérmica inespecífica que progride ao longo do tempo para uma placa e por fim para uma fase tumoral. Histopatologicamente, ocorre infiltração da epiderme e da parte superior da derme por células T neoplásicas, que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

frequentemente exibem uma aparência cerebriforme produzida por invaginações acentuadas das membranas nucleares. Com a progressão da doença, a disseminação para os linfonodos e vísceras aparece. A síndrome de Sézary é uma variação clínica caracterizada por (1) eritrodermia esfoliativa generalizada e (2) células tumorais (células de Sézary) no sangue periférico. As células tumorais circulantes também se encontram presentes em até 25% dos casos de micose fungoide nas fases de placa ou de tumor. Os pacientes diagnosticados na fase precoce da micose fungoide frequentemente sobrevivem por muitos anos, enquanto os pacientes com a doença na fase tumoral, doença visceral ou síndrome de Sézary sobrevivem, em média, por 1 a 3 anos.

Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto

Essa neoplasia de células T CD4+ é causada por um retrovírus, o vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1). A infecção pelo HTLV-1 é endêmica no sul do Japão, na Bacia do Caribe e na África Ocidental, ocorrendo esporadicamente em outros locais, inclusive no sudeste dos Estados Unidos. A patogenia desse tumor é discutida no Capítulo 6. Em adição às doenças malignas linfoides, a infecção pelo HTLV-1 também pode causar paraparesia espástica tropical, uma doença desmielinizante progressiva que afeta o sistema nervoso central e a medula espinal.

A leucemia/linfoma de células T do adulto comumente está associada a lesões na pele, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, hipercalcemia e linfocitose variável. Além do CD4, as células leucêmicas expressam altos níveis de CD25, o receptor de cadeia α da IL-2 (IL-2Rα). Na maioria dos casos, o tumor é muito agressivo e não responde bem ao tratamento. A sobrevida média é de cerca oito meses.

Linfoma de Células T Periféricas

Esse grupo heterogêneo de tumores abrange cerca de 10% dos LNHs de adultos. Apesar de vários subtipos raros serem classificados nessa categoria, a maioria dos tumores desse grupo é inclassificável. Em geral, caracterizam-se como tumores agressivos que não respondem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

bem à terapia. Além disso, como são tumores de células T funcionais, os pacientes frequentemente apresentam sintomas relacionados com produtos inflamatórios derivados do tumor, mesmo quando a carga tumoral é relativamente baixa.

Antes de terminar nossa revisão de neoplasias linfoides, vale a pena fazer uma pausa para resumir a maneira pela qual as mutações condutoras comuns desencadeiam doenças específicas, que produzem mudanças no comportamento celular, e que exemplificam características específicas do câncer (Fig. 12.25). Tais alterações não só destacam importantes princípios patogênicos, mas tornam-se, cada vez mais, alvos de terapias efetivas, como anticorpos que bloqueiam o PD-1 (linfoma de Hodgkin) e fármacos que antagonizam BCL2 (linfoma folicular e outros tumores de células B).

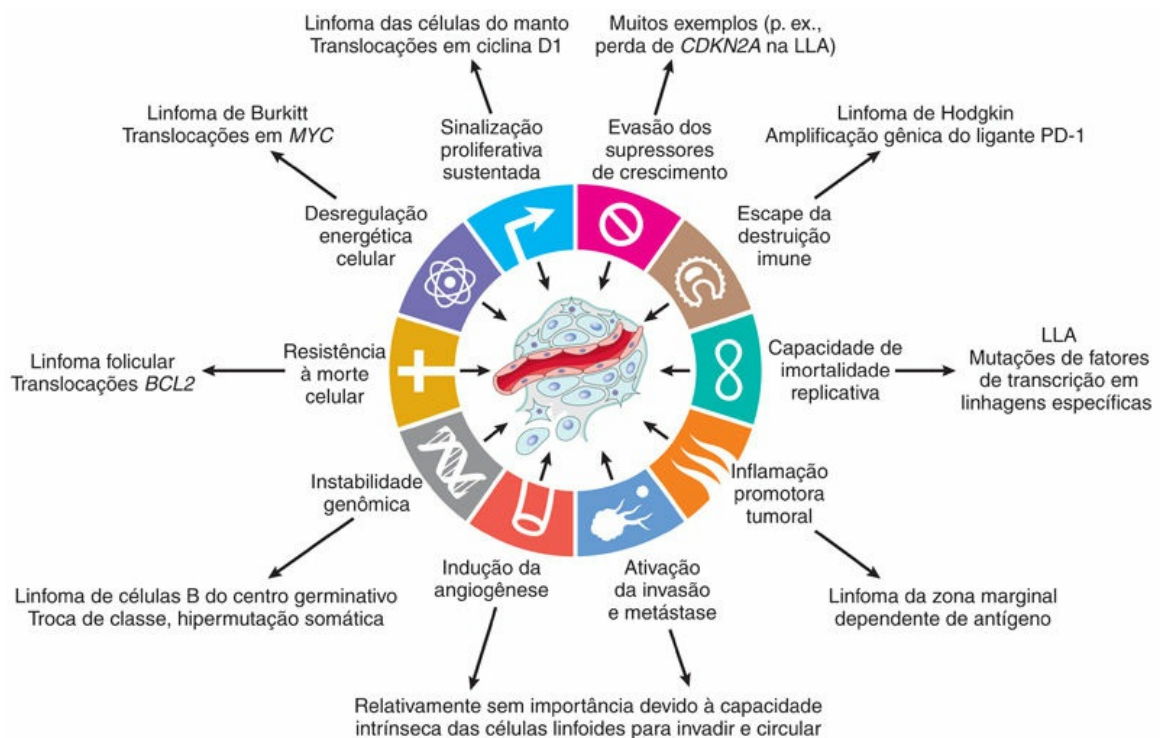



FIGURA 12.25 Sinais característicos de câncer exemplificados por determinadas neoplasias linfoides. Alguns dos mecanismos patogênicos mais bem caracterizados nas doenças malignas linfoides estão resumidos aqui, incluindo a desregulação de *MYC* no linfoma de Burkitt (levando ao metabolismo de Warburg e ao crescimento rápido das células); desregulação de *BCL2* no linfoma folicular (causando resistência à apoptose); amplificação do gene do ligante *PD-1* no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

linfoma de Hodgkin (levando à evasão da imunidade do hospedeiro); eventos que levam à perda do controle do ciclo celular (rearranjos de ciclina D1 no linfoma de células do manto e perda do gene *CDKN2A* na leucemia linfoblástica aguda [LLA]); mutações em vários fatores de transcrição, particularmente na LLA, que bloqueiam a diferenciação e aumentam a autorrenovação da "célula-tronco leucêmica"; e estimulação imune crônica, no linfoma de zona marginal. Em contrapartida, como as células linfoides normalmente circulam por todo o corpo, há relativamente pouca pressão seletiva nos cânceres linfoides para aberrações que aumentam a angiogênese ou ativam invasão e metástase.

Resumo

Neoplasias linfoides

- A classificação é baseada na célula de origem e no estágio de diferenciação.
- Os tipos mais comuns em crianças são LLA/linfomas linfoblásticos derivados de precursores de células B e T.
- Os tipos mais comuns em adultos são os linfomas não Hodgkin derivados de células B dos centros germinativos.

Linfoma/Leucemia Linfoblástica Aguda

- Esses tumores altamente agressivos se manifestam por sinais e sintomas de insuficiência da medula óssea ou crescimento rápido de massas.
- Células tumorais apresentam lesões genéticas que bloqueiam a diferenciação, levando ao acúmulo de blastos imaturos e não funcionais.

Linfoma Linfocítico de Pequenas Células/Leucemia Linfocítica Crônica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Esse tumor de células B maduras geralmente se manifesta através do acometimento da medula óssea e dos linfonodos.
- Evolução indolente, comumente associado a anormalidades imunes, incluindo suscetibilidade aumentada a infecções e distúrbios autoimunes.

Linfoma Folicular

- As células neoplásicas reproduzem o padrão de crescimento das células B dos centros germinativos normais; a maioria dos casos está associada à translocação (14;18) que resulta em uma superexpressão de BCL2.

Linfoma de Células do Manto

- Esse tumor de células B maduras geralmente se manifesta de modo avançado afetando linfonodos, medula óssea e locais extranodais como o intestino.
- Associado à translocação (11;14), que resulta em uma superexpressão da ciclina D1, um regulador da progressão do ciclo celular.

Linfoma da Zona Marginal Extranodal

- Tumor de células B maduras que surge em locais extranodais envolvidos por inflamação crônica resultante de autoimunidade ou infecção (p. ex., *H. pylori*).
- Permanece localizado por longos períodos e pode regredir se o estímulo inflamatório for removido.

Linfoma Difuso de Grandes Células B

- Esse grupo heterogêneo de tumores de células B maduras

******ebook converter DEMO Watermarks*******

apresenta morfologia de células grandes e comportamento clínico agressivo, e é o tipo mais comum de linfoma.

- Rearranjos ou mutações do gene *BCL6* são associações já reconhecidas; um terço apresenta a translocação (14;18) envolvendo o *BCL2*.

Linfoma de Burkitt

- Tumor de células B maduras, muito agressivo, que geralmente surge em locais extranodais.
- Quase sempre associados a translocações envolvendo o proto-oncogene *MYC*.
- As células tumorais frequentemente estão infectadas, de forma latente, pelo EBV.

Mieloma Múltiplo

- Esse tumor de plasmócitos frequentemente se manifesta por múltiplas lesões líticas ósseas associadas a fraturas patológicas e hipercalcemia.
- Os plasmócitos neoplásicos suprimem a imunidade humoral normal e secretam fragmentos de imunoglobulinas que são nefrotóxicos (proteínas de Bence Jones).

Linfoma de Hodgkin

- Tumor de células B incomum composto principalmente por linfócitos reativos, macrófagos e células estromais.
- As células malignas de Reed-Sternberg constituem uma pequena parte da massa tumoral.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neoplasias Mieloides

As neoplasias mieloides originam-se de células progenitoras hematopoéticas e geralmente resultam em proliferações que envolvem a medula óssea e promovem a substituição de elementos medulares normais. Existem três grandes categorias de neoplasias mieloides.

- Nas *leucemias mieloides agudas (LMAs)*, as células neoplásicas são bloqueadas em uma fase inicial do desenvolvimento da célula mieloide. As células mieloides imaturas (blastos) se acumulam na medula, substituem os elementos normais e frequentemente circulam no sangue periférico.
- Nas *neoplasias mieloproliferativas*, o clone neoplásico continua o processo de diferenciação terminal, entretanto exibe crescimento aumentado ou desregulado. Comumente, os distúrbios mieloproliferativos estão associados ao aumento de um ou mais de um dos elementos constituintes (eritrócitos, plaquetas e/ou granulócitos) do sangue periférico.
- Nas *síndromes mielodisplásicas (SMD)*, a diferenciação terminal ocorre, mas de modo desordenado e ineficiente, levando ao aparecimento de precursores medulares displásicos e citopenias no sangue periférico.

Embora essas três categorias proporcionem um ponto inicial útil, as divisões entre as neoplasias mieloides, às vezes, tornam-se confusas. Tanto as síndromes mielodisplásicas quanto as neoplasias mieloproliferativas frequentemente se transformam em LMA, e algumas neoplasias apresentam características tanto da mielodisplasia quanto dos distúrbios mieloproliferativos. Como todas as neoplasias mieloides surgem de progenitores iniciais multipotentes, a relação próxima entre esses distúrbios não é surpreendente.

Também é reconhecido que LMA e SMD geralmente surgem de um precursor assintomático conhecido como hematopoese clonal de prognóstico indeterminado (*clonal hematopoiesis of indeterminant prognosis* – CHIP). A CHIP é caracterizada por contagens sanguíneas normais, apesar da presença de uma das mutações "condutoras"

******ebook converter DEMO Watermarks*******

clonais adquiridas em células mieloides no sangue e medula. A CHIP progride para uma neoplasia de leucócitos em uma frequência de cerca de 1% ao ano e parece ser um fator de risco importante para doenças cardiovasculares (Cap. 10).

Leucemia Mieloide Aguda

A LMA afeta essencialmente adultos mais velhos; a idade média é de 50 anos. É bem heterogênea, como será discutido mais adiante. Os sinais e sintomas clínicos assemelham-se àqueles produzidos pela LLA e geralmente estão relacionados com a substituição dos elementos medulares normais por blastos leucêmicos. Fadiga, palidez, sangramento anormal e infecções são comuns em pacientes recentemente diagnosticados, tipicamente dentro de poucas semanas após o início dos sintomas. Esplenomegalia e linfadenopatia geralmente são menos proeminentes do que na LLA, entretanto, em raros casos, a LMA se assemelha ao linfoma, em virtude do aparecimento de uma massa tecidual discreta (chamada sarcoma granulocítico). O diagnóstico e a classificação da LMA baseiam-se nos achados morfológicos, histoquímicos, imunofenotípicos e cariotípicos. Dentre eles, o cariótipo é o mais preditivo do resultado (prognóstico).

Patogenia

A maioria das LMAs apresenta mutações em genes que codificam fatores de transcrição necessários para a diferenciação mieloide normal. Essas mutações interferem na diferenciação dos precursores iniciais das células mieloides, levando ao acúmulo de precursores mieloides (blastos) na medula. A translocação (15;17) na leucemia promielocítica aguda desperta interesse especial, resultando na fusão do gene do receptor α do ácido retinoico (*RARA*) no cromossomo 17 com o gene *PML* no cromossomo 15. O gene quimérico produz a proteína de fusão PML/RARA que bloqueia a diferenciação mieloide no estágio promielocítico, provavelmente em parte, pela inibição da função dos receptores normais do ácido retinoico. Notavelmente, doses farmacológicas do ácido retinoico todo-trans (ATRA), um análogo da vitamina A (Cap. 7), supera esse bloqueio e induz os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

promielócitos neoplásicos a se diferenciarem rapidamente em neutrófilos. Como os neutrófilos morrem após uma vida útil média de seis horas, o tratamento com ATRA rapidamente extingue o tumor. O efeito é muito específico; as LMAs sem translocações que envolvem o gene *RARA* não respondem ao tratamento com ATRA. Mais recentemente, demonstrou-se que a combinação do ATRA com o trióxido de arsênio, um sal que induz a degradação da proteína de fusão PML/RARA, é ainda mais eficaz do que a administração isolada do ATRA, levando à cura mais de 80% dos pacientes. Esse é um importante exemplo de terapia altamente eficiente alvo-direcionada a um defeito molecular tumoral específico.

Outro estudo utilizando camundongos demonstrou que mutações em fatores de transcrição encontradas na LMA não são suficientes para causar a doença. Supostas mutações em muitos outros genes estariam implicadas na doença, como na tirosina cinase e no *RAS*, que também foram detectados.

O sequenciamento dos genomas de LMA também identificou mutações frequentes em genes que afetam diretamente o epigenoma, sugerindo que as alterações epigenéticas exercem uma função central na LMA. Por exemplo, cerca de 15% a 20% das LMAs estão associados a mutações na isocitrato desidrogenase (IDH). Em tais tumores, um "oncometabólito" sintetizado pela proteína IDH mutada bloqueia a função de enzimas que regulam o epigenoma e interfere na diferenciação de células mieloides (discutido no Cap. 6). Os inibidores do IDH mutante impedem a produção do oncometabólito e, muitas vezes, desencadeiam remissões neste subtipo molecular específico de LMA.

Morfologia

Por definição, na LMA os blastos mieloides ou os promielócitos constituem mais de 20% do componente celular da medula óssea. Os **mieloblastos** (precursores dos granulócitos) apresentam uma cromatina nuclear delicada, 3 a 4 nucléolos e finos grânulos citoplasmáticos azurofílicos (Fig. 12.26). **Bastonetes de Auer**,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estruturas distintas em forma de bastonete e coloração avermelhada, podem estar presentes nos mieloblastos ou em células mais diferenciadas; e são particularmente numerosos na leucemia promielocítica aguda (Fig. 12.27). Os bastonetes de Auer são específicos de mieloblastos neoplásicos, o que os tornam um achado diagnóstico útil quando presentes. Nos outros subtipos da LMA, monoblastos, eritroblastos ou megacarioblastos predominam.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

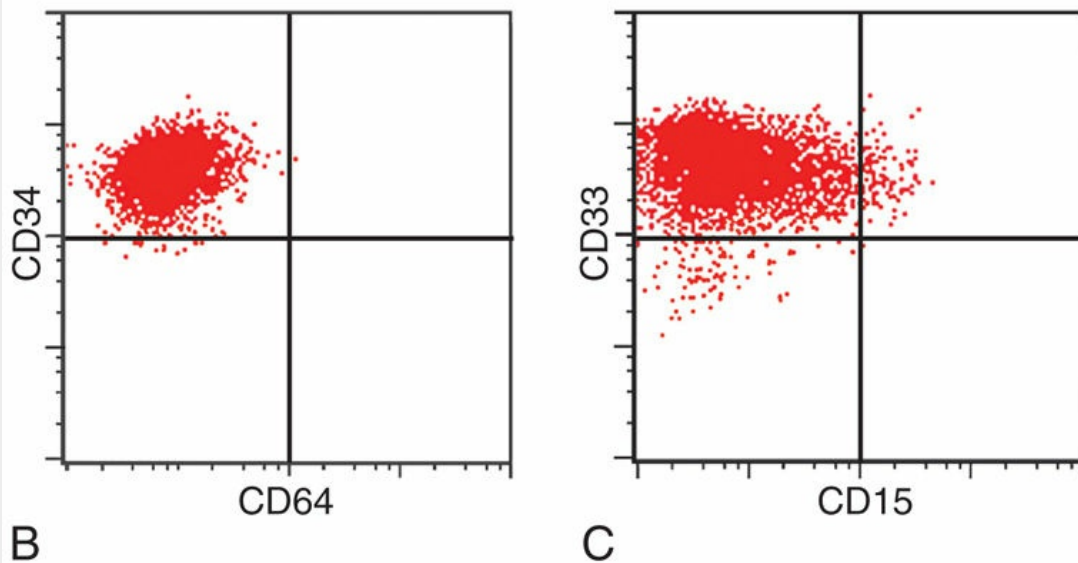
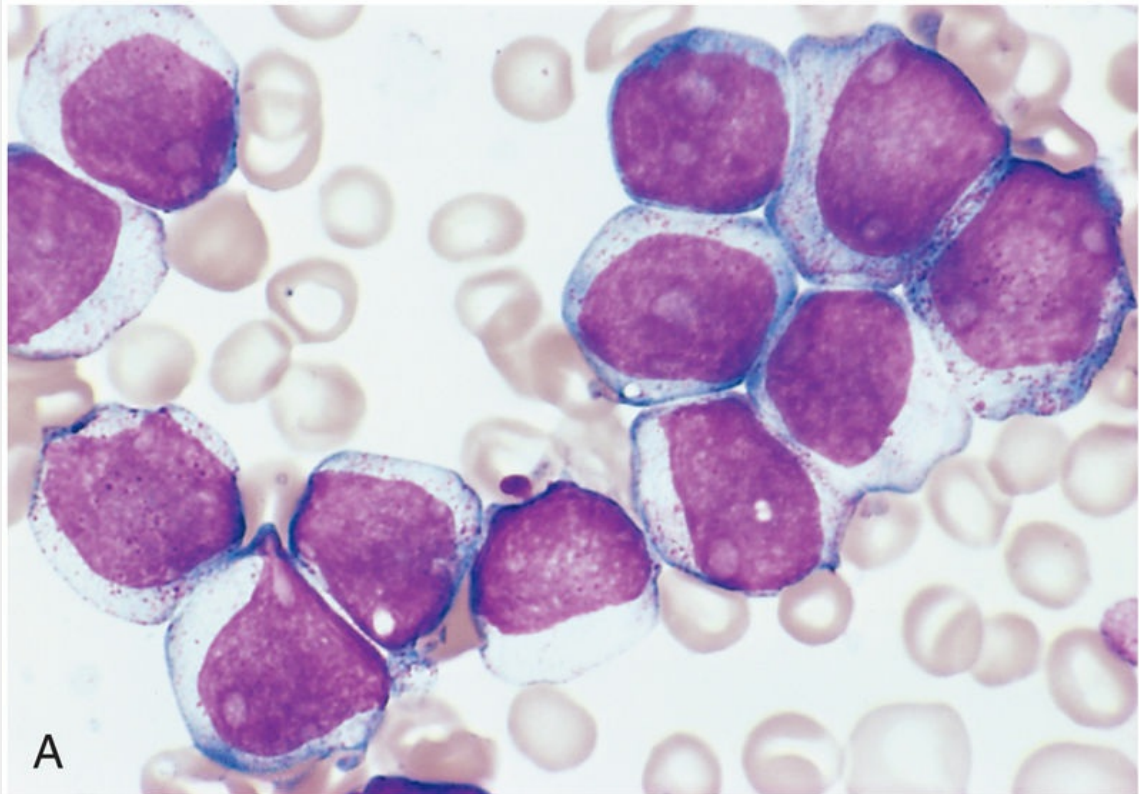



FIGURA 12.26 Leucemia mieloide aguda (LMA). (A) Mieloblastos com delicada cromatina nuclear, nucléolos proeminentes e finos grânulos citoplasmáticos azurofílicos. (B) e (C) mostram resultados da citometria de fluxo para a LMA exibida em (A). As células tumorais são positivas para o marcador de células-tronco CD34 e os marcadores específicos de linhagem mieloide CD33 e CD15 (subconjunto). (A. Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. B e C. Cortesia do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Dr. Louis Picker, Oregon Health Science Center, Portland, Oregon.)

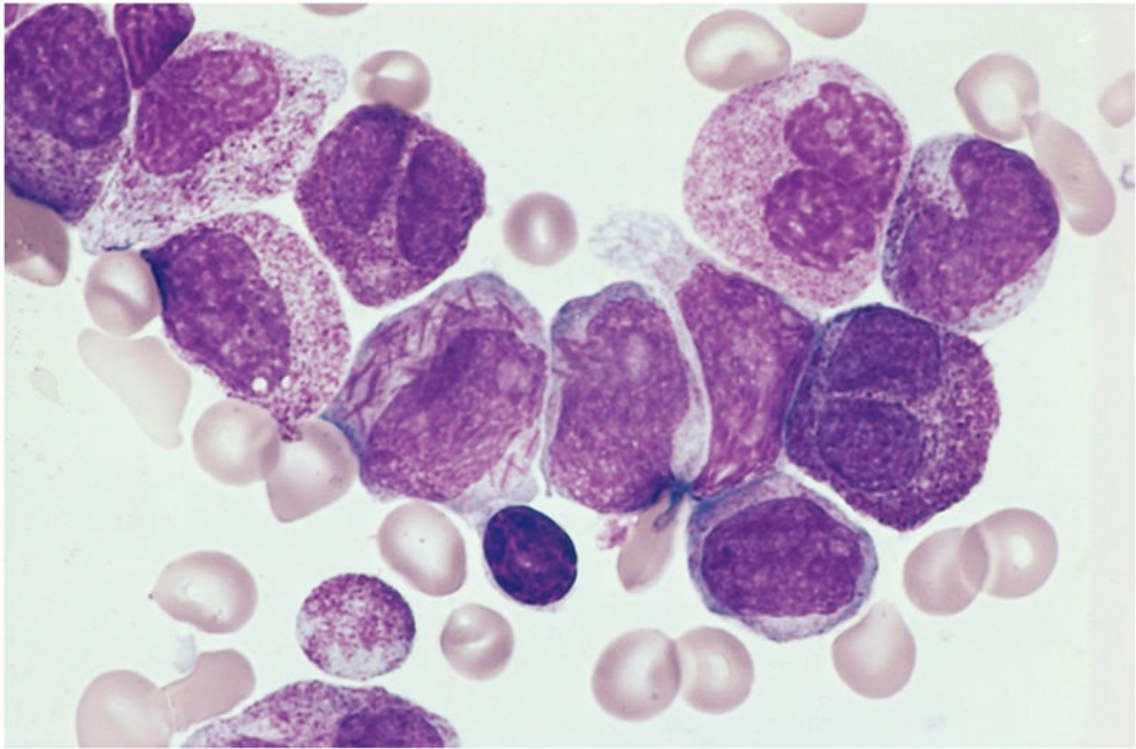



FIGURA 12.27 Leucemia promielocítica aguda — aspirado da medula óssea. Os promielócitos neoplásicos apresentam numerosos grânulos azurofílicos de aspecto anormalmente grosseiro. Outros achados característicos incluem uma célula no centro do campo contendo múltiplos bastonetes de Auer em forma de agulha. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Classificação

As LMAs são diversas em termos de genética, linhagem celular e grau de maturação. A classificação da OMS baseia-se em todos esses aspectos para a divisão da LMA em quatro categorias (Tabela 12.11): (1) LMAs associadas a aberrações genéticas específicas, que são importantes porque predizem o resultado (prognóstico) e guiam a terapia; (2) LMAs com displasia, muitas das quais surgem de síndromes mielodisplásicas; (3) LMAs que se desenvolvem após

******ebook converter DEMO Watermarks*******

quimioterapia genotóxica; e (4) LMAs que não apresentam nenhuma das características anteriores. As LMAs da última categoria são subclassificadas de acordo com a linhagem de diferenciação predominante que o tumor exibe.

Tabela 12.11

Classificação da OMS para LMA.

Classe	Prognóstico
I. LMA com Translocações Cromossômicas Recorrentes	
LMA com t(8;21)(q22;q22); gene de fusão *RUNXT1/RUNX1*	Favorável
LMA com inv(16)(p13;q22); gene de fusão *CBFB/MYHI I*	Favorável
LMA com t(15;17)(q22;q21.1); gene de fusão *PML/RARA*	Favorável
LMA com t(11q23;variante); genes de fusão *MLL*	Ruim
LMA com *NPMI* mutado	Variável
II. LMA com Displasia Multilinhagem	
Com SMD prévia	Muito ruim
Sem SMD prévia	Ruim
III. LMA, Relacionada com a Terapia	
Relacionada com agentes alquilantes	Muito ruim
Relacionada com a epipodofilotoxina	Muito ruim
IV. LMA, Não Classificada de Outra Forma	
Subclasses definidas pelo tipo e extensão da diferenciação (p. ex., mielocítica, monocítica)	Intemediário

LMA, leucemia mieloide aguda; *SMD*, síndrome mielodisplásica; *NPM1*, nucleofosmina 1; *OMS*, Organização Mundial da Saúde.

Imunofenótipo

A expressão dos marcadores imunológicos é heterogênea na LMA. A maioria dos tumores expressa alguma combinação de antígenos associados à linhagem mieloide, como CD13, CD14, CD15, CD64 ou CD117 (KIT). O CD34, um marcador de células-tronco hematopoéticas, é frequentemente presente nos mieloblastos. Tais marcadores são úteis na distinção entre LMA e LLA e na identificação das LMAs com diferenciação mínima.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

A maioria dos pacientes apresenta, dentro de semanas ou poucos meses após o início dos sintomas, queixas de anemia, neutropenia e trombocitopenia, principalmente fadiga, febre e hemorragias mucosas e cutâneas espontâneas. Conforme mencionado anteriormente, esses achados são muito semelhantes aos desencadeados pela LLA. A trombocitopenia resulta em diátese hemorrágica. Petéquias cutâneas e equimoses, hemorragias serosas no revestimento das cavidades do corpo e das vísceras, e hemorragias mucosas gengivais e do trato urinário são comuns. Os procoagulantes e os fatores fibrinolíticos liberados pelas células leucêmicas, especialmente pela LMA com t(15;17), exacerbam a tendência de sangramento. As infecções são frequentes e muitas vezes são causadas por microrganismos oportunistas como fungos, *Pseudomonas* e comensais. Sinais e sintomas relacionados com o envolvimento de tecidos moles geralmente são menos marcantes na LMA do que na LLA, mas os tumores com diferenciação monocítica muitas vezes infiltram a pele (leucemia cutânea) e a gengiva. A disseminação pelo sistema nervoso central ocorre, mas também é menos comum do que na LLA.

A LMA continua sendo uma doença devastadora. Tumores com anormalidades cariotípicas de "bom prognóstico" (t [8; 21], inv [16]) estão associados a 50% de chance de longo prazo livre da doença, mas a sobrevida geral em todos os pacientes está entre 15% e 30% com a quimioterapia convencional. A LMA associada a mutações em *TP53* surgiu como um subtipo com um prognóstico particularmente ruim. Um fato promissor é a melhora nos resultados na leucemia promielocítica aguda em função do tratamento alvo-direcionado com ATRA e sais de arsênio. Os inibidores de IDH também produziram resultados encorajadores, aparentemente (como ATRA) induzindo a diferenciação de blastos da LMA. Um número crescente de pacientes com LMA está sendo tratado com abordagens mais agressivas, como o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas, que pode ser curativo em alguns pacientes.

Síndromes Mielodisplásicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O termo *síndrome mielodisplásica* (SMD) refere-se a um grupo de doenças clonais das células-tronco caracterizadas por defeitos de maturação associados à hematopoese ineficaz e alto risco de transformação para a LMA. Nas SMDs, a medula óssea está parcial ou totalmente substituída pela progênie clonal de uma célula-tronco multipotente transformada, que mantém a capacidade de se diferenciar em eritrócitos, granulócitos e plaquetas, mas de forma ineficaz e desordenada. Como resultado, a medula geralmente torna-se hipercelular ou normocelular, mas o sangue periférico mostra uma ou mais citopenias. O clone de células-tronco anormal na medula óssea é geneticamente instável e propenso à aquisição de mutações adicionais e a eventual transformação para LMA. A maioria dos casos é idiopática, mas alguns se desenvolvem após quimioterapia com agentes alquilantes ou exposição à radioterapia ionizante.

Patogenia

Novas descobertas importantes vieram do sequenciamento de genomas de SMD, que identificou uma série de genes mutados de forma recorrente. Esses genes podem ser agrupados em três categorias funcionais principais:

- *Fatores epigenéticos*. São observadas mutações frequentes que envolvem muitos dos mesmos fatores epigenéticos que são mutados em LMA, incluindo fatores que regulam a metilação do DNA e modificações nas histonas; assim, como na LMA, a desregulação do epigenoma parece ser importante na gênese da SMD.
- *Fatores de splicing do RNA*. Um subconjunto de tumores apresenta mutações envolvendo a maquinaria de *splicing* do RNA que se acredita que impulsionem a transformação, alterando o processamento de RNA. Eles são comumente associados a *sideroblastos em anel*, uma forma clássica de displasia que é vista em um subconjunto de SMD.
- *Fatores de transcrição*. Essas mutações afetam os fatores de transcrição que são necessários para a mielopoese normal e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

podem contribuir para a diferenciação desordenada que caracteriza a SMD.

Além disso, aproximadamente 10% dos casos de SMD apresenta mutações de perda de função no gene supressor de tumor *TP53*, que se correlaciona com a presença de um cariótipo complexo e resultados clínicos particularmente ruins. Tanto a SMD primária como a SMD relacionada com a terapia estão associadas a *anormalidades cromossômicas* recorrentes semelhantes, incluindo as *monossomias 5 e 7, deleções de 5q, 7q e 20q e trissomia 8*.

Morfologia

Na SMD, a medula está povoada por precursores hematopoéticos de aspecto anormal. Algumas das anormalidades mais comuns incluem **precursores eritroides megaloblastoides** semelhantes aos observados nas anemias megaloblásticas, formas eritroides com depósitos de ferro dentro de suas mitocôndrias **(sideroblastos em anel)**, precursores de granulócitos com grânulos anormais ou maturação nuclear, e megacariócitos pequenos com um pequeno núcleo ou múltiplos núcleos separados.

Características Clínicas

A SMD muitas vezes é descrita como rara, mas na verdade é tão comum quanto a LMA, afetando até 15 mil pacientes por ano nos Estados Unidos. A maioria dos pacientes apresenta entre 50 e 70 anos de idade. Como resultado das citopenias, muitos desenvolvem infecções, sintomas relacionados com anemia e hemorragias. A resposta à quimioterapia convencional geralmente é ruim, talvez porque a SMD ocorra tendo como base as células-tronco. A transformação para LMA ocorre em 10% a 40% dos pacientes. O prognóstico é variável; o tempo médio de sobrevida varia de 9 a 29 meses e é pior nos casos associados ao aumento de blastos na medula, anormalidades citogenéticas ou mutações em *TP53*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neoplasias Mieloproliferativas

A característica patogênica comum das neoplasias mieloproliferativas é a presença de tirosina cinases mutantes ativadas constitutivamente ou outras aberrações adquiridas nas vias de sinalização, que levam à independência de fatores de crescimento. Esta visão fornece uma explicação satisfatória para a superprodução de células sanguíneas, e é importante terapeuticamente devido à disponibilidade de inibidores da tirosina cinase. Os progenitores neoplásicos tendem a semear os órgãos hematopoéticos secundários (baço, fígado e linfonodos), resultando em hepatoesplenomegalia (causada por hematopoese extramedular neoplásica).

Quatro entidades diagnósticas principais são reconhecidas: leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PCV), mielofibrose primária e trombocitemia essencial.

- A LMC é separada das outras formas devido à sua associação com uma anormalidade característica, a fusão do gene BCR-ABL, que produz a enzima tirosina cinase BCR-ABL constitutivamente ativa.
- As anormalidades genéticas mais comuns nas neoplasias mieloproliferativas "BCR-ABL negativas" consistem em mutações ativadoras da tirosina cinase JAK2, que ocorrem em praticamente todos os casos de policitemia vera, e em cerca de 50% dos casos de mielofibrose primária e trombocitopenia essencial.
- Alguns distúrbios mieloproliferativos raros encontram-se associados a mutações ativadoras de outras tirosina cinases, como o fator de crescimento derivado de plaquetas alfa, e o fator de crescimento derivado de plaquetas beta.

Além disso, todas as neoplasias mieloproliferativas apresentam propensão variável de transformação para a "fase de esgotamento", assemelhando-se à mielofibrose primária, ou para a "crise blástica", idêntica à leucemia aguda, ambas presumidamente desencadeadas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pela aquisição de outras mutações somáticas. Apenas a LMC, a policitemia vera e a mielofibrose primária serão apresentadas aqui, pois outras neoplasias mieloproliferativas são muito raras para uma discussão.

Leucemia Mieloide Crônica

A LMC é uma doença que afeta principalmente adultos entre 25 e 60 anos de idade. O pico de incidência encontra-se na quarta e quinta décadas de vida. Aproximadamente 4.500 novos casos são diagnosticados por ano nos Estados Unidos.

Patogenia

A LMC distingue-se de outras neoplasias mieloproliferativas pela presença de um gene *BCR-ABL* quimérico derivado de porções do gene *BCR* do cromossomo 22 e do gene *ABL* do cromossomo 9. Em cerca de 95% dos casos, o gene *BCR- ABL* é o produto de uma translocação (9;22) balanceada que desloca o *ABL* do cromossomo 9 para uma posição no cromossomo 22 adjacente ao *BCR*. Nos 5% dos casos restantes, o gene de fusão *BCR-ABL* é criado por rearranjos complexos ou citogeneticamente ocultos envolvendo mais de dois cromossomos. O gene de fusão *BCR-ABL* está presente nos precursores das células B, granulocíticos, eritroides, megacariocíticos, e em alguns casos, nos precursores de células T, indicando que o tumor surge de uma célula progenitora hematopoética transformada. Embora o cromossomo Ph seja altamente característico na LMC, ele se encontra também presente em 25% das LLAs de células B de adultos e em um pequeno subgrupo de LMAs.

Como descrito no Capítulo 6, o gene *BCR-ABL* codifica uma proteína de fusão composta de porções do *BCR* e do domínio tirosina cinase do *ABL*. Os progenitores mieloides normais dependem de sinais gerados por fatores de crescimento e de seus receptores para o crescimento e sobrevivência. **A dependência dos progenitores da LMC dos fatores de crescimento é intensamente reduzida por sinais constitutivos gerados pelo BCR-ABL, que simulam os efeitos da ativação do receptor do fator de crescimento**. É importante ressaltar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que, como o BCR-ABL não inibe a diferenciação, a evolução da doença inicialmente é marcada pela produção excessiva de células sanguíneas relativamente normais, particularmente granulócitos e plaquetas.

Morfologia

Os achados do sangue periférico são altamente característicos. A contagem lecucocitária é elevada, frequentemente excedendo 100.000 células/μL. **As células circulantes são predominantemente neutrófilos, metamielócitos e mielócitos** (Fig. 12.28), porém **basófilos** e **eosinófilos** estão também acentuados e as plaquetas geralmente aumentadas. A medula óssea torna-se hipercelular devido ao número aumentado de precursores granulocíticos e megacariocíticos em maturação. A polpa vermelha do baço aumentado assemelha-se à medula óssea devido à extensa presença de **hematopoese extramedular**. Essa proliferação celular aumentada frequentemente compromete o suprimento sanguíneo local, causando **infartos esplênicos**.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

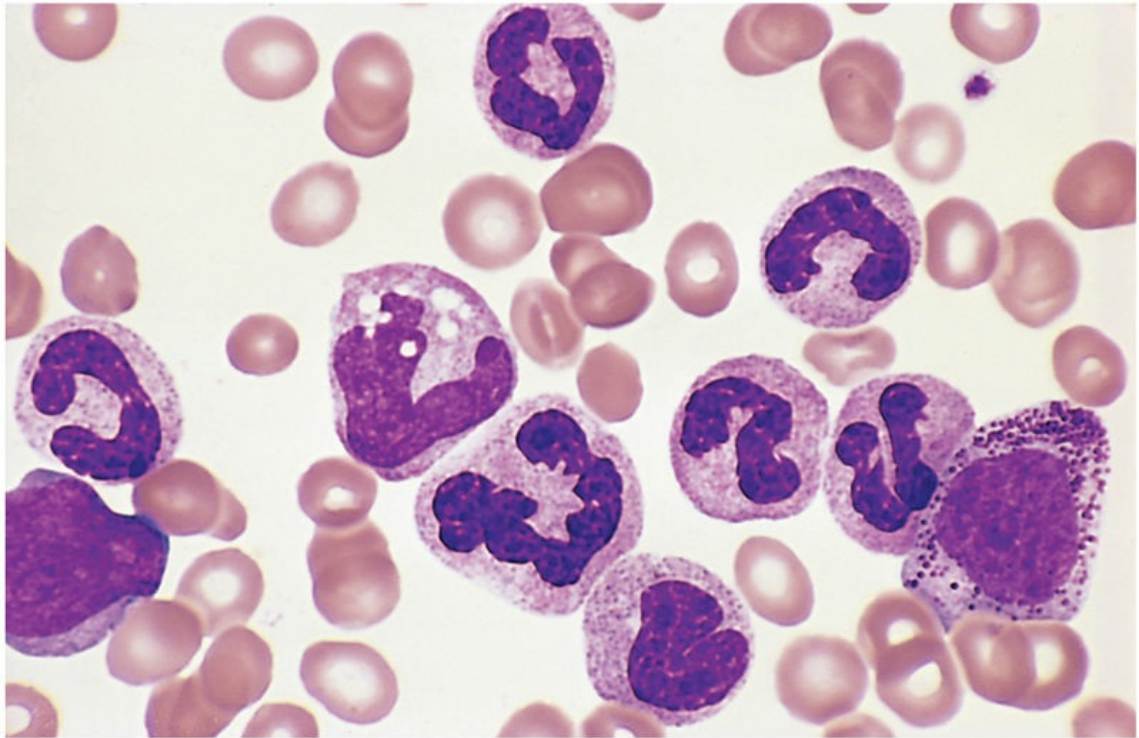



FIGURA 12.28 Leucemia mieloide crônica — esfregaço de sangue periférico. Observam-se formas granulocíticas em vários estágios de diferenciação. (Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características Clínicas

O desenvolvimento da LMC é frequentemente insidioso, visto que os sintomas iniciais são, de forma geral, inespecíficos (p. ex., fadiga, fraqueza e perda de peso). Em alguns casos, o primeiro sintoma abdominal é uma sensação de saciedade precoce causada pela esplenomegalia. De vez em quando pode se tornar necessária a distinção entre LMC e a *reação leucemoide*, uma elevação drástica da contagem de granulócitos em resposta a infecções, estresse, inflamação crônica e certas neoplasias. Essa diferenciação pode ser realizada de modo definitivo por meio da detecção da presença do gene de fusão *BCR-ABL*, que pode ser efetuada por cariotipagem, hibridização por fluorescência *in situ* ou PCR.

A história natural da LMC inicialmente caracteriza-se por progressão lenta. Mesmo sem tratamento, a sobrevida média é de três

******ebook converter DEMO Watermarks*******

anos. Após um período variável (e imprevisível), aproximadamente metade dos casos de LMC entra em uma fase acelerada marcada por anemia crescente, aparecimento de trombocitopenia, e de anormalidades citogenéticas adicionais. Por fim se transforma em um quadro semelhante à leucemia aguda (crise blástica). Nos 50% dos casos restantes, a crise blástica ocorre abruptamente, sem a fase acelerada intermediária. Vale ressaltar que, em 30% dos casos, a crise blástica se assemelha à LLA de células B precursoras, atestando mais uma vez a origem da LMC, a partir de células tronco hematopoéticas. Nos 70% dos casos restantes, a crise blástica se assemelha à LMA. Menos comumente, a LMC progride para uma fase de extensa fibrose da medula óssea assemelhando-se à mielofibrose primária.

Felizmente, para os indivíduos afetados, a evolução da LMC foi drasticamente alterada pelo desenvolvimento de terapias alvo-direcionadas. O tratamento com inibidores da tirosina cinase, particularmente em pacientes com a doença em fase inicial, induz remissões sustentadas, com toxicidade manejável e evita a progressão para a crise blástica, aparentemente por meio da supressão do estímulo proliferativo que leva à aquisição de mutações adicionais. Quando os pacientes, que fazem uso de inibidores da tirosina cinase, apresentam uma recaída, seus tumores frequentemente apresentam mutações no domínio cinase do BCR-ABL que evita a ligação dos fármacos. O resultado seletivo dessas células é explicado pelos poderosos efeitos anti-tumorais dos inibidores BCR-ABL, e indica que muitos tumores resistentes ainda são "viciados" nos sinais de crescimento criados pelo BCR-ABL. Em alguns casos, os tumores resistentes podem ser tratados com inibidores BCR-ABL de "terceira geração". Para outros, o transplante de células-tronco hematopoéticas oferece uma chance de cura, mas traz riscos substanciais, especialmente em pessoas idosas.

Policitemia Vera

A policitemia vera está fortemente associada à ativação de mutações pontuais na tirosina cinase JAK2. JAK2 normalmente atua nas vias de sinalização a jusante ao receptor de eritropoetina e outros receptores

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de fatores de crescimento. A mutação JAK2 mais comum diminui acentuadamente a dependência de células hematopoéticas pelos fatores de crescimento para sobrevivência e crescimento. Isso resulta em proliferação excessiva de elementos eritroides, granulocíticos e megacariocíticos (panmielose), mas a maioria dos sinais e sintomas clínicos estão relacionados com o aumento absoluto da massa de eritrócitos. A policitemia vera deve ser distinguida da policitemia relativa, que resulta da hemoconcentração. Diferentemente das formas reativas de policitemia absoluta, a policitemia vera está associada a baixos níveis séricos de eritropoetina, que reflete o crescimento do clone neoplásico independente de fatores de crescimento.

Morfologia

As principais alterações anatômicas na policitemia vera originam-se de aumento do volume e viscosidade sanguíneos causados pela policitemia. A **congestão** de muitos tecidos é característica. O fígado encontra-se aumentado e frequentemente contém pequenos focos de hematopoese extramedular. O baço geralmente se apresenta levemente aumentado (250 a 300 g) devido à congestão vascular. Como resultado da viscosidade aumentada e da estase vascular, **tromboses e infartos são comuns**, particularmente no coração, baço e rins. Hemorragias também ocorrem em cerca de um terço dos pacientes. Estas afetam de modo mais frequente o trato gastrointestinal, orofaringe ou cérebro e podem ocorrer espontaneamente ou após traumas menores ou procedimentos cirúrgicos. As plaquetas produzidas pelo clone neoplásico frequentemente são disfuncionais, um distúrbio que contribui para o risco elevado de trombose e sangramento. Como na LMC, o sangue periférico frequentemente apresenta **basofilia**.

A medula óssea apresenta-se hipercelular devido ao número aumentado de formas eritroides, mieloides e megacariocíticas. Além disso, verifica-se algum grau de fibrose medular em 10% dos pacientes no momento do diagnóstico. Em um subgrupo de pacientes, observa-se a progressão para uma “fase de esgotamento”

******ebook converter DEMO Watermarks*******

na qual a medula é largamente substituída por fibroblastos e colágeno.

Características Clínicas

A policitemia vera ocorre de modo insidioso, geralmente no final da meia-idade. Os pacientes tornam-se pletóricos e frequentemente cianóticos. A histamina liberada pelos basófilos neoplásicos pode contribuir para o prurido e também pode ser responsável pela incidência elevada da úlcera péptica. Outras queixas referem-se à tendência trombótica e hemorrágica e à hipertensão. Cefaleia, tonturas, sintomas gastrointestinais, hematêmese e melena são comuns. Devido à alta taxa de renovação celular, a gota sintomática é observada em 5% a 10% dos casos.

O diagnóstico geralmente é realizado por exames laboratoriais. A contagem de eritrócitos varia de 6 a 10 milhões/μL e o hematócrito frequentemente é de 60% ou mais. A contagem de granulócitos pode chegar a 50.000 células/μL, e a contagem plaquetária frequentemente é superior a 400.000/μL. A basofilia é comum. As plaquetas estão funcionalmente anormais na maioria dos casos e plaquetas gigantes e fragmentos de megacariócitos são frequentemente observados no sangue. Aproximadamente 30% dos pacientes desenvolvem complicações trombóticas, geralmente afetando o coração ou o cérebro. A trombose da veia hepática origina a *síndrome de Budd-Chiari* (Cap. 15), uma complicação incomum, porém grave. Hemorragias menores (p. ex., epistaxe e sangramento gengival) são comuns, e hemorragias associadas a risco de morte ocorrem em 5% a 10% dos pacientes. Nos pacientes sem tratamento médico, a morte é causada por complicações vasculares em um período de meses; entretanto, a sobrevida média aumenta para cerca de 10 anos por meio de flebotomias repetidas e consequente redução da contagem eritrocitária para níveis próximos aos normais.

Infelizmente, a maior sobrevida revelou a propensão da policitemia vera em evoluir para uma "fase de esgotamento" semelhante à mielofibrose primária. Após um intervalo médio de 10 anos, 15% a 20% dos casos sofrem essa transformação. Devido à extensa fibrose

******ebook converter DEMO Watermarks*******

medular, a hematopoese passa a ocorrer no baço, que sofre marcante aumento de tamanho. Atualmente, inibidores cujo alvo é JAK2 foram aprovados para tratamento da fase de esgotamento da policitemia vera, alcançando alguma melhora na maioria dos pacientes. A transformação para uma "crise blástica" idêntica à LMA também ocorre, mas muito menos frequentemente do que na LMC.

Mielofibrose Primária

A principal característica da mielofibrose primária é o desenvolvimento da fibrose obliterativa medular, que reduz a hematopoese da medula óssea e leva a citopenias e hematopoese extramedular extensa. Histopatologicamente, a aparência é idêntica à fase de esgotamento que ocorre ocasionalmente de forma tardia no curso de outras doenças mieloproliferativas. Essa semelhança também se estende à patogenia subjacente.

A sinalização JAK-STAT parece ser o impulso subjacente em quase todos os casos. Assim, as mutações JAK2 estão presentes em 50% a 60% dos casos e as mutações ativadoras em MPL, o receptor de trombopoietina, são observadas em 1 a 5% dos casos adicionais. A maioria dos casos restantes apresenta outras mutações, que se acredita que também estimulem o aumento da sinalização JAK-STAT. A razão de as mutações JAK2 estarem associadas à policitemia vera em alguns pacientes e a mielofibrose primária em outros não é compreendida; suspeita-se que as diferenças na célula de origem e os antecedentes genéticos que dão origem a estes dois distúrbios estejam implicados.

Acredita-se que a característica fibrose medular seja causada pela liberação inapropriada de fatores fibrogênicos de megacariócitos neoplásicos. Dois fatores sintetizados por megacariócitos foram envolvidos: *fator de crescimento derivado de plaquetas* e *TGF-β*. Como você se lembra, o fator de crescimento derivado de plaquetas e o TGF-β são mitógenos de fibroblastos. Além disso, o TGF-β promove a deposição de colágeno e causa angiogênese, ambos observados na mielofibrose.

À medida que a fibrose da medula progride, as células-tronco hematopoéticas deslocadas passam a residir em nichos em órgãos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hematopoéticos secundários, como o baço, o fígado e os linfonodos, levando ao aparecimento da hematopoese extramedular. Por razões ainda não completamente compreendidas, a produção de eritrócitos em locais extramedulares é desordenada. Este fator e a supressão concomitante da função da medula resultam em anemia moderada a grave.

Morfologia

O esfregaço do sangue periférico é acentuadamente anormal (Fig. 12.29). Os eritrócitos muitas vezes exibem formas bizarras **(poiquilócitos, células em forma de lágrima)** e precursores eritroides nucleados são comumente observados junto com leucócitos imaturos (mielócitos e metamielócitos), uma combinação de achados denominados **leucoeritroblastose**. Plaquetas anormalmente grandes também estão presentes. A medula óssea apresenta-se hipocelular e difusamente fibrótica em casos avançados, enquanto no início da evolução pode ser hipercelular e apresentar apenas áreas focais de fibrose. À medida que evolui, os megacariócitos da medula apresentam-se em aglomerados e exibem núcleos hipercromáticos característicos com contornos "semelhantes a nuvens". A **esplenomegalia** marcante, resultante da hematopoese extramedular extensa, muitas vezes associada a **infartos subcapsulares**, também é típica. O baço pode pesar até 4.000 g, aproximadamente 20 vezes seu peso normal. A **hepatomegalia** moderada, que também se deve à hematopoese extramedular, é comum. Linfonodos também estão envolvidos na hematopoese extramedular, mas não em um grau suficiente para causar aumento considerável.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

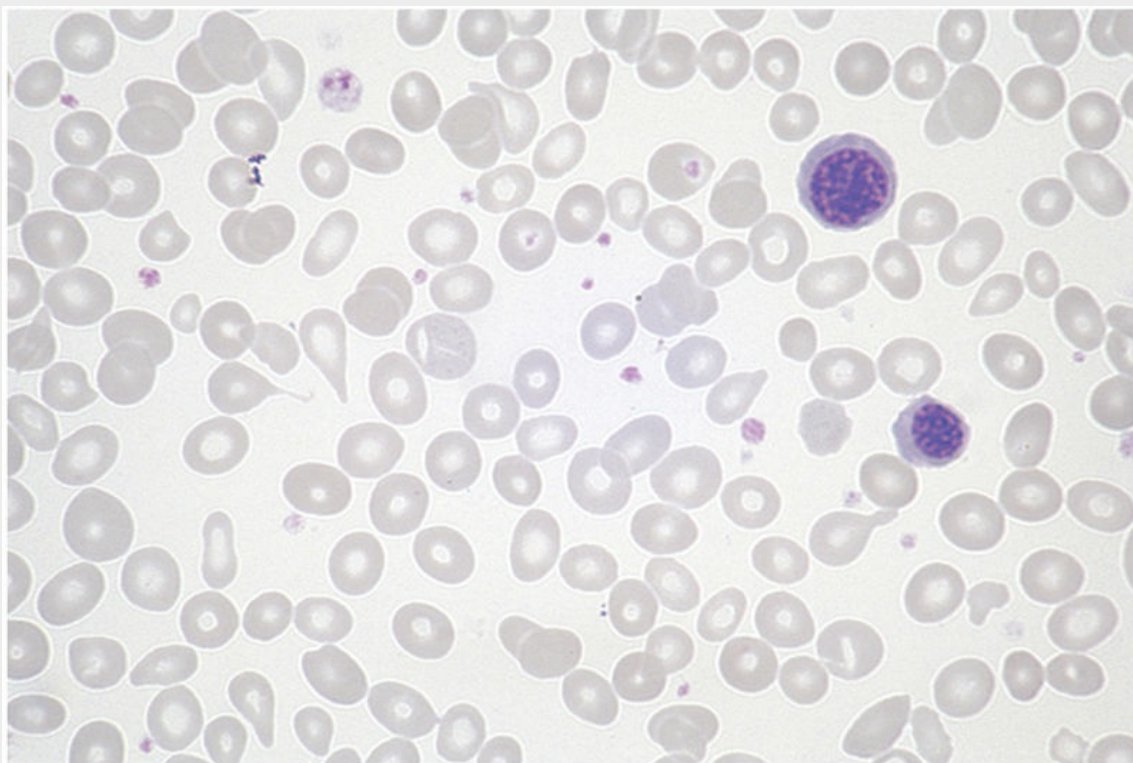



FIGURA 12.29 Mielofibrose primária — esfregaço de sangue periférico. Observam-se dois precursores eritroides nucleados e vários eritrócitos em forma de lágrima (dacriócitos). Células mieloides imaturas estão presentes em outros campos. Pode-se observar um quadro histopatológico idêntico em outras doenças que produzem distorção e fibrose da medula óssea.

Características Clínicas

A mielofibrose primária geralmente ocorre em indivíduos com mais de 60 anos e chama a atenção em decorrência da anemia progressiva e da esplenomegalia. Sintomas inespecíficos como fadiga, perda de peso e suores noturnos são comuns. Hiperuricemia e a gota secundária, resultante de uma alta taxa de renovação celular também são frequentemente observadas.

Os exames laboratoriais geralmente mostram uma anemia normocítica normocrômica moderada a grave, acompanhada de *leucoeritroblastose*. A contagem de células brancas geralmente é normal ou levemente reduzida, mas pode ser elevada no início do curso. A contagem de plaquetas geralmente está normal ou elevada no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

momento do diagnóstico, mas a trombocitopenia frequentemente acompanha a evolução da doença. Esses achados sanguíneos não são específicos e a biópsia da medula óssea é essencial para o diagnóstico.

A mielofibrose primária é mais difícil de tratar do que a policitemia vera e a LMC. A sobrevida média é de cerca de 4 a 5 anos. Condições potencialmente fatais incluem infecção, trombose e sangramento relacionado com anormalidades plaquetárias, e transformação para LMA, que ocorre em 5 a 20% dos casos. Os inibidores de JAK2 são eficazes na diminuição da esplenomegalia e sintomas constitucionais, mesmo naqueles que não apresentam mutações JAK2, presumivelmente porque o aumento da sinalização JAK/STAT é comum a todos os subtipos moleculares. O transplante de células-tronco hematopoéticas pode ser curativo nos indivíduos jovens e fortes o suficiente para resistir ao procedimento.

Resumo

Neoplasias mieloides

Os tumores mieloides ocorrem principalmente em adultos e se dividem em três grupos principais:

- **LMA**
  - Tumores agressivos compostos de blastos de linhagem mieloide imatura, que substituem a medula e suprimem a hematopoese normal.
  - Associada a diversas mutações adquiridas que levam à expressão de fatores de transcrição anormais, que interferem na diferenciação mieloide.
- **SMD**
  - Tumores mieloides caracterizados por hematopoese desordenada e ineficaz.
  - Manifesta-se com uma ou mais citopenias e progride em 10 a 40% dos casos para LMA.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- **Neoplasias mieloproliferativas**
  - Tumores mieloides nos quais a produção de elementos mieloides formados está inicialmente aumentada, levando a contagem sanguínea alta e hematopoese extramedular.
  - Comumente associadas a mutações adquiridas que levam à ativação constitutiva de tirosina cinases, que mimetizam sinais de fatores de crescimento normais. As cinases patogênicas mais comuns são BCR-ABL (associadas à LMC) e JAK2 mutada (associada a policitemia vera e mielofibrose primária).
  - Todos podem se transformar em leucemia aguda e progredir para uma fase de esgotamento com fibrose medular associada à anemia, trombocitopenia e esplenomegalia.

Neoplasias Histiocíticas

Histiocitose de Células de Langerhans

O termo *histiocitose* é uma designação "guarda-chuva" que abrange uma variedade de distúrbios proliferativos de células dendríticas ou macrófagos. Alguns, como os raros linfomas histiocíticos, são claramente neoplasias altamente malignas, enquanto outros, como a maioria das proliferações histiocíticas nos linfonodos, são completamente benignos e reativos. Entre esses dois extremos existe um grupo de tumores relativamente raros, compostos de células de Langerhans, as *histiocitoses de células de Langerhans*. Como descrito no Capítulo 5, as células de Langerhans são células dendríticas imaturas encontradas na epiderme; células similares se localizam em muitos outros órgãos e têm como função a captura de antígenos e sua apresentação às células T.

As proliferações das células de Langerhans manifestam-se sob diferentes formas clínicas, entretanto acredita-se que todas sejam

******ebook converter DEMO Watermarks*******

variações do mesmo distúrbio básico. As células de Langerhans proliferativas expressam antígenos MHC de classe II, CD1a e langerina. A langerina é uma proteína transmembranar encontrada nos *grânulos de Birbeck*, estruturas tubulares pentalaminares citoplasmáticas semelhantes a bastonetes que, em micrografias eletrônicas, apresentam periodicidade característica e algumas vezes uma extremidade terminal dilatada (aspecto de "raquete de tênis"). Ao microscópio óptico, as células de Langerhans proliferativas não se assemelham ao seu aspecto dendrítico normal. Em vez disso, apresentam citoplasma abundante, frequentemente vacuolado e núcleo vesiculado, aparência mais similar a dos macrófagos teciduais (chamados histiócitos pelos morfologistas) — por isso, o nome *histiocitose de células de Langerhans*.

As histiocitoses de células de Langerhans podem ser agrupadas em duas entidades clinicopatológicas relativamente distintas.

- A *histiocitose de células de Langerhans multissistêmica (doença de Letterer-Siwe)* ocorre mais frequentemente em crianças com menos de dois anos de idade. Manifesta-se tipicamente por lesões cutâneas multifocais que se assemelham grosseiramente a erupções seborreicas da pele e são compostas por células de Langerhans. A maioria dos pacientes afetados apresenta hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, lesões pulmonares e lesões osteolíticas destrutivas (tardiamente no curso da doença). A infiltração extensiva da medula óssea frequentemente leva à pancitopenia e predispõe os pacientes a infecções bacterianas recorrentes. A doença é rapidamente fatal se não tratada. Com quimioterapia intensiva, 50% dos pacientes sobrevivem cinco anos.
- A *histiocitose de células de Langerhans unissistêmica (granuloma eosinofílico)* pode ser unifocal ou multifocal. Caracteriza-se por acúmulos expansivos de células de Langerhans, geralmente nas cavidades medulares dos ossos ou, menos comumente, na pele, pulmões ou estômago. As células de Langerhans apresentam-se em meio a um número variado de linfócitos,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos, que geralmente são proeminentes. Praticamente qualquer osso do sistema esquelético pode ser afetado; a calvária (calota craniana), as costelas e o fêmur são os mais comumente afetados. A *doença unifocal* na maioria dos casos envolve somente um osso. Ela pode ser assintomática ou causar dor e fratura patológica. É um distúrbio indolente que pode se curar espontaneamente ou através de excisão local ou irradiação. A *doença unissistêmica multifocal* geralmente afeta crianças e tipicamente se manifesta por múltiplas massas erosivas ósseas, que em alguns casos se estendem aos tecidos moles. Em aproximadamente 50% dos casos, o comprometimento do pedículo hipofisário posterior do hipotálamo resulta em diabetes insípido. A combinação de defeitos ósseos da calota craniana, diabetes insípido e exoftalmia é denominada *tríade de Hand-Schüller-Christian*. Muitos pacientes apresentam regressões espontâneas, enquanto outros são tratados eficientemente com quimioterapia.

Um ponto importante na patogenia dos tumores de células de Langerhans consiste na descoberta de que suas diferentes formas clínicas encontram-se frequentemente associadas à mutação adquirida na serina/treonina cinase BRAF; que resulta na hiperatividade da cinase. Essa mesma mutação é encontrada em uma variedade de outros tumores, incluindo leucemia de células pilosas (descrita anteriormente), nevos benignos, melanoma maligno, carcinoma papilar da tireoide e alguns cânceres de cólon (Cap. 6). BRAF é um componente da via de sinalização de RAS, que controla a proliferação e a sobrevivência celular, efeitos que aparentemente contribuem para o crescimento das células de Langerhans neoplásicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Distúrbios Hemorrágicos

Os distúrbios hemorrágicos são caracterizados clinicamente por sangramento anormal, que pode surgir espontaneamente ou após algum evento desencadeador (p. ex., trauma ou cirurgia). Como previamente descrito no Capítulo 4, a coagulação normal envolve a parede do vaso, as plaquetas e os fatores de coagulação. Por conseguinte, anormalidades em qualquer um desses componentes podem levar a sangramentos clinicamente significativos. Uma revisão dos testes laboratoriais utilizados na avaliação de pacientes com suspeita de distúrbios de sangramento, juntamente com os princípios envolvidos, é apresentada a seguir. Depois faremos considerações sobre os distúrbios específicos da coagulação. Terminaremos com uma discussão sobre algumas complicações clinicamente importantes da transfusão sanguínea.

Os testes mais importantes na investigação de suspeitas de coagulopatias incluem:

- *Tempo de protrombina* (TP). Esse teste avalia a via extrínseca e a via comum da coagulação. Avalia o tempo necessário para a coagulação do plasma (em segundos) após a adição de tromboplastina tecidual (p. ex., extrato cerebral) e íons Ca^{2+}. Um TP prolongado pode ser causado por deficiência dos fatores V, VII, X, protrombina, ou fibrinogênio, ou ainda, a presença de um inibidor adquirido (tipicamente um anticorpo) que interfere na via extrínseca.
- *Tempo de tromboplastina parcial* (TTP). Esse teste avalia as vias intrínseca e comum da coagulação. Nesse teste, determina-se o tempo (em segundos) necessário para haver coagulação do plasma após a adição de caolina, cefalina e Ca^{2+}. Caolina ativa o fator XII dependente de contato, e a cefalina substitui os fosfolipídeos plaquetários. O prolongamento do TTP pode ser causado pela deficiência dos fatores V, VIII, IX, X, XI, XII, protrombina ou fibrinogênio, assim como pela presença de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

um inibidor adquirido que interfere na via intrínseca.

- *Contagem plaquetária*. É efetuada em amostra de sangue anticoagulado, utilizando um contador eletrônico. O intervalo de referência é de 150.000/μL a 450.000/μL. As contagens fora dessa faixa devem ser confirmadas através de exame visual do esfregaço de sangue periférico.
- *Testes de função plaquetária*. Até o momento não existe um teste que proporcione avaliação adequada da complexa função das plaquetas. Os testes de agregação plaquetária que medem a resposta das plaquetas a certos agonistas e testes qualitativos e quantitativos do fator de Von Willebrand (FvW) (o qual é necessário para a adesão plaquetária ao colágeno subvascular) são utilizados comumente na prática clínica. Um teste mais antigo, o tempo de sangramento, apesar de seu valor, consome muito tempo e é de difícil padronização, portanto raramente é realizado. Ensaios mais novos utilizando instrumentos que fornecem medidas quantitativas da função plaquetária estão sendo avaliados, entretanto ainda não estão disponíveis para uso clínico rotineiro.

Além desses, estão disponíveis testes mais especializados que mensuram os níveis de fatores específicos de coagulação e produtos da degradação da fibrina ou avaliam a presença de anticoagulantes na circulação.

As desordens hemorrágicas podem ser causadas por anormalidades dos vasos, das plaquetas ou dos fatores de coagulação, isolados ou combinados. As hemorragias causadas pela *fragilidade vascular* são observadas em casos de deficiência da vitamina C (escorbuto) (Cap. 8), amiloidose sistêmica (Cap. 5), uso crônico de glicocorticoides, condições raras herdadas que afetam os tecidos conjuntivos, e em grande número de vasculitides infecciosas e de hipersensibilidade. Algumas dessas condições são discutidas em outros capítulos; outras estão fora do escopo deste livro. A hemorragia que resulta essencialmente da fragilidade vascular é caracterizada pelo aparecimento "espontâneo" de petéquias e equimoses na pele e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

membranas mucosas (provavelmente resultantes de traumas menores). Na maioria dos casos, os testes laboratoriais de coagulação são normais.

A hemorragia também pode ser desencadeada por condições sistêmicas que causam inflamação ou danos às células endoteliais. Se muito graves, essas agressões convertem o revestimento vascular em uma superfície protrombótica que ativa a coagulação por todo o sistema circulatório, uma condição conhecida por *coagulação intravascular disseminada* (CID; discutida na próxima seção). Paradoxalmente, na CID, as plaquetas e os fatores de coagulação frequentemente são exauridos mais rapidamente do que a capacidade de reposição do organismo, resultando em deficiências que podem levar a sangramentos graves (condição conhecida como *coagulopatia de consumo*).

As deficiências plaquetárias (trombocitopenia) são consideradas uma causa importante de hemorragia. Elas ocorrem em uma variedade de condições clínicas, discutidas adiante. Outros distúrbios hemorrágicos derivam de defeitos qualitativos na função plaquetária. Tais defeitos podem ser adquiridos, como na uremia, em certos distúrbios mieloproliferativos e após a ingestão de ácido acetilsalicílico; ou hereditários, como na doença de von Willebrand e em outros raros distúrbios congênitos. Os sinais clínicos da inadequada função plaquetária incluem o fácil desenvolvimento de equimoses, os sangramentos nasais, os sangramentos excessivos causados por pequenos traumas e a menorragia.

Nos distúrbios hemorrágicos causados por defeitos em um ou mais fatores de coagulação, o TP, o TTP ou ambos encontram-se aumentados. Diferentemente dos defeitos plaquetários, as petéquias e o sangramento da mucosa geralmente não são observados. Por outro lado, hemorragias tendem a ocorrer em regiões do corpo sujeitas a traumas, como as articulações das extremidades inferiores. Hemorragia maciça pode ocorrer após cirurgias, procedimentos odontológicos ou traumas graves. Essa categoria inclui as hemofilias, um importante grupo de distúrbios da coagulação herdados.

Não é incomum o sangramento ocorrer como consequência de uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

miscelânea de defeitos. Esse é o caso da CID, na qual tanto a trombocitopenia quanto as deficiências dos fatores de coagulação contribuem para o sangramento, e também o caso da doença de Von Willebrand, um distúrbio herdado bastante comum no qual a função plaquetária e dos fatores de coagulação (em menor grau) são anormais.

Após essa breve revisão, apresentaremos agora os distúrbios hemorrágicos específicos.

Coagulação intravascular disseminada (CID)

A CID ocorre como complicação de grande número de distúrbios. A CID é causada pela ativação sistêmica da coagulação e resulta na formação de trombos em toda a microcirculação. Como consequência, as plaquetas e os fatores de coagulação são exauridos e, secundariamente, a fibrinólise é ativada. Então, a CID pode originar tanto a hipóxia tecidual e os microinfartos causados por microtrombos, quanto um distúrbio hemorrágico relacionado com a ativação patológica da fibrinólise e a depleção dos elementos necessários para a hemostase (por isso, o nome *coagulopatia de consumo*). É provável que essa entidade cause sangramentos mais comumente que todos os distúrbios da coagulação congênitos combinados.

Patogenia

Antes da discussão sobre distúrbios específicos associados à CID, serão considerados, de modo geral, os mecanismos patogênicos envolvidos no desenvolvimento da coagulação intravascular. Referências a comentários prévios sobre a coagulação sanguínea normal (Cap. 4) podem ser úteis neste momento. É suficiente recordar que a coagulação pode ser iniciada tanto pela via extrínseca, a qual é desencadeada pela liberação de fatores teciduais (tromboplastina tecidual), quanto pela via intrínseca, que envolve a ativação do fator XII pelo contato com superfícies, colágeno ou outras substâncias carregadas negativamente. Ambas as vias culminam na geração de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

trombina. A coagulação normalmente é limitada pela rápida eliminação dos fatores ativados de coagulação pelos macrófagos e fígado, por anticoagulantes endógenos (p. ex., proteína C) e pela ativação concomitante da fibrinólise.

Existem dois mecanismos principais que deflagram a CID: (1) a liberação de fator tecidual ou de substâncias tromboplásicas para a circulação e (2) a lesão disseminada das células endoteliais (Fig. 12.30). As substâncias tromboplásicas podem ser liberadas na circulação por diferentes e variadas fontes — por exemplo, a placenta nas complicações obstétricas ou certos tipos de células neoplásicas, particularmente aquelas da leucemia promielocítica aguda e dos adenocarcinomas. As células neoplásicas podem também provocar a coagulação de outras maneiras, como pela liberação de enzimas proteolíticas e pela expressão de fatores teciduais. Nas septicemias Gram-positivas e Gram-negativas (causas importantes de CID), as endotoxinas ou exotoxinas estimulam a liberação de fatores teciduais pelos monócitos. Os monócitos ativados também liberam IL-1 e o fator de necrose tumoral, e ambos estimulam a expressão de fator tecidual nas células endoteliais, reduzindo simultaneamente a expressão de trombomodulina. Esta última, como já descrito, é responsável pela ativação da proteína C, um anticoagulante (Cap. 4). O resultado evidente dessas alterações consiste na geração aumentada de trombina e no bloqueio das vias inibitórias que controlam a coagulação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

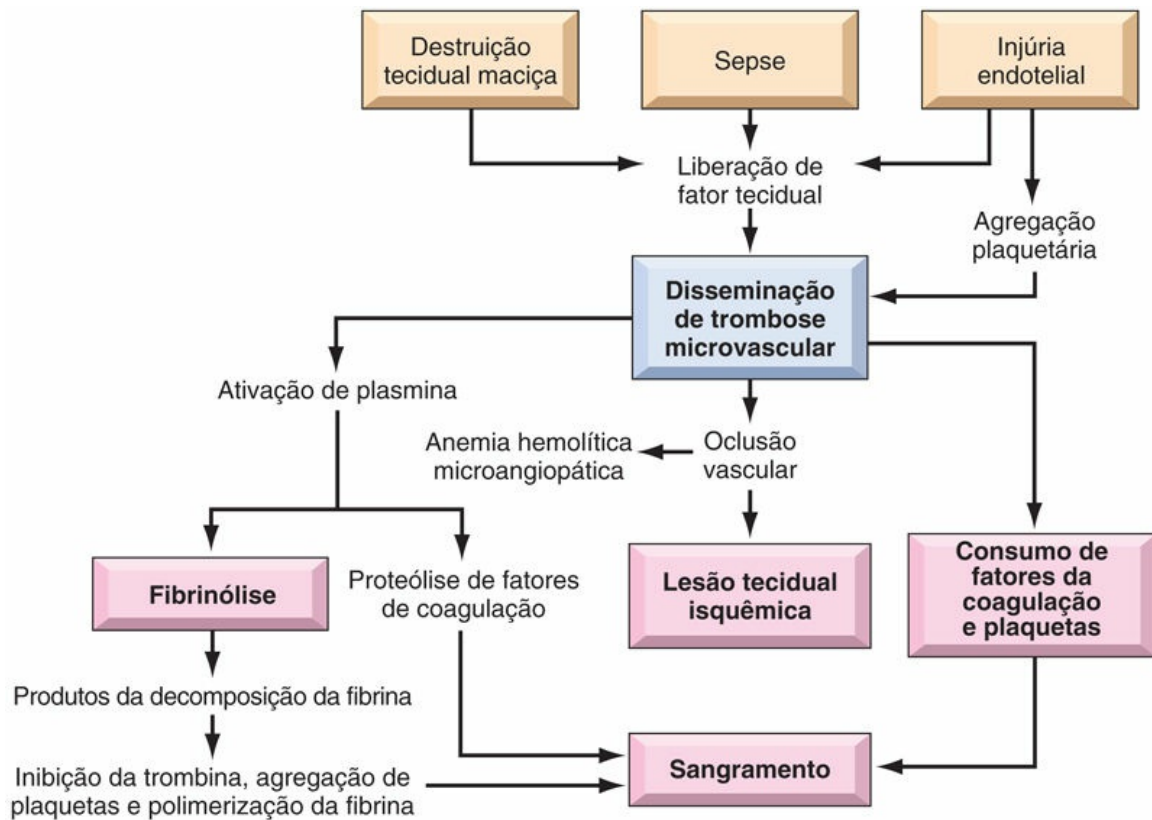



FIGURA 12.30 Fisiopatologia da coagulação intravascular disseminada.

A lesão endotelial grave pode iniciar a CID por desencadear a liberação do fator tecidual e pela exposição do colágeno subendotelial e do FvW. Entretanto, mesmo formas sutis de dano endotelial podem desencadear a atividade pró-coagulante pela estimulação da expressão de fator tecidual nas superfícies endoteliais. A lesão endotelial disseminada pode ser causada pela deposição de complexos antígeno-anticorpo (p. ex., no lúpus eritematoso sistêmico), por temperaturas extremas (p. ex., após insolação ou queimadura) ou por infecções (p. ex., devido a meningococos ou riquétsias). Como previamente discutido no Capítulo 4, a injúria endotelial é uma importante consequência da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) desencadeada pela sepse e outros danos sistêmicos e, não surpreendentemente, a CID é uma complicação frequente da SRIS.

Os distúrbios associados à CID estão listados na Tabela 12.12. Entre eles, a *CID é mais frequentemente associada à septicemia, complicações obstétricas, malignidades e grandes traumas (especialmente no cérebro*). Os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

eventos iniciadores dessas condições são múltiplos e frequentemente correlacionados. Por exemplo, nas condições obstétricas, o fator tecidual deriva da placenta, da retenção de feto morto ou do fluido amniótico que entra na circulação; contudo, o choque, a hipóxia e a acidose frequentemente coexistem e podem causar a disseminação da lesão endotelial. O trauma no cérebro libera gordura e fosfolipídeos, que podem atuar como fatores de contato, ativando, desse modo, a via intrínseca da cascata de coagulação.

Tabela 12.12

Principais Distúrbios Associados à Coagulação Intravascular Disseminada (CID)

Complicações Obstétricas

Deslocamento prematuro da placenta (*Abruptio placentae*)
Retenção de feto morto
Aborto séptico
Embolia por líquido amniótico
Toxemia

Infecções

Sepse (microrganismos Gram-negativos e Gram-positivos)
Meningococcemia
Febre maculosa das Montanhas Rochosas
Histoplasmose
Aspergilose
Malária

Neoplasias

Carcinomas do pâncreas, próstata, pulmão e estômago
Leucemia promielocítica aguda

Lesão Tecidual Maciça

Traumática
Queimaduras
Cirurgia extensa

Outros

Hemólise intravascular aguda, mordida de cobra, hemangioma gigante, choque, vasculite, aneurisma aórtico, doença hepática

Qualquer que seja o mecanismo patogênico, a CID possui duas consequências. Em primeiro lugar, há deposição disseminada de fibrina na microcirculação. A obstrução associada leva à isquemia nos órgãos mais gravemente afetados ou mais vulneráveis, e hemólise, à medida que os eritrócitos são danificados na sua passagem através

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dos vasos estreitados pelos trombos de fibrina (*anemia hemolítica microangiopática*). Em segundo lugar, como há depleção das plaquetas e dos fatores de coagulação e liberação secundária de ativadores do plasminogênio, existe uma tendência de sangramento superposta. A plasmina cliva não somente a fibrina (fibrinólise) como também os fatores V e VIII, reduzindo desse modo ainda mais as suas concentrações. Além disso, a fibrinólise gera produtos de degradação da fibrina. Estes, por sua vez, inibem a agregação plaquetária, apresentam atividade antitrombótica e impedem a polimerização da fibrina, fatores que contribuem para a insuficiência hemostática (Fig. 12.30).

Morfologia

Na CID, os **microtrombos** localizam-se com mais frequência nas arteríolas e capilares dos rins, adrenais, cérebro e coração, porém nenhum órgão é poupado. Os glomérulos contêm pequenos trombos de fibrina. Estes podem estar associados apenas a um sutil edema reativo das células endoteliais ou a variados graus de glomerulite focal. As oclusões microvasculares causam pequenos infartos no córtex renal. Em casos graves, a isquemia pode destruir todo o córtex e causar necrose bilateral do córtex renal. O envolvimento das glândulas adrenais pode resultar na **síndrome de Waterhouse-Friderichsen** (Cap. 20). Os microinfartos também são comumente encontrados no cérebro e encontram-se frequentemente circundando focos hemorrágicos grandes ou microscópicos. Eles podem causar sinais neurológicos bizarros. Observam-se alterações similares no coração e, com frequência, na hipófise anterior. A CID pode contribuir para o desenvolvimento da **síndrome de Sheehan (necrose hipofisária pós-parto)** (Cap. 19). A tendência a sangramentos associada à CID manifesta-se não somente por hemorragias maiores do que as esperadas próximas a focos de infarto, como também por petéquias difusas e equimoses na pele, nos revestimentos serosos das cavidades do corpo, no epicárdio, no endocárdio, nos pulmões e no revestimento mucoso do trato

******ebook converter DEMO Watermarks*******

urinário.

Características Clínicas

Como se pode imaginar, dependendo do equilíbrio entre as tendências hemorrágicas e de coagulação, a quantidade de manifestações clínicas possíveis é enorme. Em geral, a CID aguda (p. ex., aquela associada a complicações obstétricas) é dominada por sangramento, ao passo que a CID crônica (p. ex., a que ocorre em pacientes com câncer) tende a manifestar-se inicialmente por sinais e sintomas clínicos relacionados com a trombose. A coagulação anormal geralmente fica restrita à microcirculação, contudo ocasionalmente vasos calibrosos são afetados. As manifestações podem ser mínimas ou pode-se desenvolver choque, insuficiência renal aguda, dispneia, cianose, convulsões e coma. Frequentemente, o início da CID é anunciado pela ocorrência de sangramentos prolongados e copiosos pós-parto ou pela presença de petéquias e equimoses na pele. Estas podem ser as únicas manifestações, ou podem ocorrer hemorragias mais graves no intestino ou no trato urinário. A avaliação laboratorial revela trombocitopenia e aumento do TP e do TTP (devido à depleção das plaquetas, fatores de coagulação e fibrinogênio). Os produtos de degradação da fibrina encontram-se aumentados no plasma sanguíneo.

O prognóstico é altamente variável dependendo da natureza do distúrbio subjacente e da severidade da coagulação intravascular e fibrinólise. A CID aguda pode ser fatal e deve ser tratada agressivamente com anticoagulantes, como a heparina ou os coagulantes presentes no plasma fresco congelado. Por outro lado, a CID crônica é ocasionalmente identificada de modo inesperado em testes laboratoriais. Em quaisquer circunstâncias, o tratamento definitivo deve ser direcionado à causa subjacente.

Trombocitopenia

A trombocitopenia isolada está associada a tendências hemorrágicas *e testes de coagulação normais*. Contagem inferior a 150.000 plaquetas/μL

******ebook converter DEMO Watermarks*******

geralmente é considerada trombocitopenia. No entanto, apenas quando a contagem encontra-se entre 20.000 e 50.000 plaquetas/μL, observa-se risco aumentado de sangramentos pós-traumáticos; e sangramento espontâneo torna-se evidente quando a contagem é inferior a 5.000 plaquetas/μL. A maioria dos sangramentos ocorre a partir de vasos sanguíneos pequenos e superficiais, produzindo *petéquias* ou grandes *equimoses* na pele, nas membranas mucosas dos tratos gastrointestinais e urinários, entre outros locais. Hemorragias significativas no sistema nervoso central constituem o principal perigo naqueles pacientes com a contagem de plaquetas intensamente reduzida.

As principais causas de trombocitopenia estão relacionadas na Tabela 12.13. A trombocitopenia clinicamente importante encontra-se restrita aos distúrbios com produção reduzida ou destruição acentuada das plaquetas. Quando a causa consiste na destruição acelerada das plaquetas, a medula óssea geralmente apresenta aumento compensatório no número de megacariócitos. Vale ressaltar que a trombocitopenia é uma das manifestações hematológicas mais comuns da AIDS. Esta pode ocorrer, de modo precoce, na evolução da infecção pelo HIV e apresenta uma base multifatorial, incluindo-se a destruição plaquetária mediada por imunocomplexos, os autoanticorpos antiplaquetas e a supressão mediada pelo HIV do desenvolvimento e da sobrevida dos megacariócitos.

Tabela 12.13

Causas da Trombocitopenia

Produção de Plaquetas Reduzida

Disfunção Generalizada da Medula Óssea

Anemia aplásica: congênita e adquirida
Infiltração medular: leucemia, câncer disseminado

Comprometimento Seletivo da Produção de Plaquetas

Induzida por drogas: álcool, tiazidas, fármacos citotóxicos
Infecções: sarampo, infecção pelo HIV

Megacariopoese Ineficiente

Anemia megaloblástica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Hemoglobinúria paroxística noturna

Redução do Tempo de Vida das Plaquetas

Destruição Imunológica

Autoimune: PTI, lúpus eritematoso sistêmico
Isoimune: pós-transfusional e neonatal
Associada a fármacos: quinidina, heparina, compostos de sulfa
Infecções: mononucleose infecciosa, infecção pelo HIV, infecção pelo citomegalovírus

Destruição Não Imune

Coagulação intravascular disseminada (CID)
PTT
Hemangiomas gigantes
Anemias hemolíticas microangiopáticas

Sequestro

Hiperesplenismo

Dilucional

Múltiplas transfusões (p. ex., causada por perda maciça de sangue)

CID, coagulação intravascular disseminada; *HIV*, vírus da imunodeficiência humana; *PTI*, púrpura trombocitopênica imune; *TTP*, púrpura trombocitopênica trombótica.

Púrpura Trombocitopênica Imune

A púrpura trombocitopênica imune (PTI) apresenta dois subtipos clínicos. A *PTI crônica* consiste em um distúrbio relativamente comum que apresenta tendência de acometer mulheres com idade entre 20 e 40 anos. A *PTI aguda* apresenta-se de modo autolimitado, sendo observada principalmente em crianças após infecções virais.

Anticorpos contra as glicoproteínas da membrana plaquetária IIb/IIIa ou contra os complexos Ib/IX podem ser detectados em cerca de 80% dos casos de PTI crônica. O baço é um importante local de produção de anticorpos antiplaquetas e também o principal local de destruição das plaquetas revestidas por IgG. Embora a esplenomegalia não seja característica da PTI crônica não complicada, a importância do baço na destruição prematura das plaquetas foi comprovada pelos benefícios da esplenectomia, que normaliza a contagem plaquetária e induz a remissão completa em mais de dois terços dos pacientes. A medula óssea geralmente apresenta um número elevado de megacariócitos, um achado comum a todas as formas de trombocitopenia causadas pela destruição acelerada das

******ebook converter DEMO Watermarks*******

plaquetas.

O início da PTI crônica é insidioso. Os achados comuns incluem petéquias, equimoses fáceis, epistaxe, sangramento gengival e hemorragias após pequenos traumas. Felizmente, hemorragias mais graves, intracerebrais ou subaracnoides, são incomuns. O diagnóstico baseia-se nas características clínicas, na presença de trombocitopenia, no exame da medula e na exclusão de PTI secundária. Testes clínicos confiáveis para anticorpos antiplaquetas não estão disponíveis. O tratamento geralmente envolve o uso de agentes imunossupressores e, em alguns casos, esplenectomia.

Trombocitopenia Induzida por Heparina

Esse tipo especial de trombocitopenia induzida por fármacos (discutida em mais detalhes no Cap. 4) merece uma breve menção devido à sua importância clínica. A trombocitopenia moderada a grave se desenvolve em cerca de 3% a 5% dos pacientes após 1 a 2 semanas de tratamento com heparina não fracionada. A disfunção é causada por anticorpos IgG que se ligam ao fator plaquetário 4 na membrana das plaquetas de modo heparina-dependente. A ativação resultante das plaquetas induz a sua agregação, exacerbando desse modo a condição que a heparina é utilizada para tratar — trombose. Tanto a trombose venosa quanto a arterial podem ocorrer, mesmo em quadros de trombocitopenia intensa, e podem resultar em grave morbidade (p. ex., perda dos membros) e morte. A interrupção da terapia com heparina interrompe o ciclo de ativação e o consumo plaquetário. O risco dessa complicação é reduzido (porém não completamente evitado) pelo uso de preparações de heparina de baixo peso molecular.

Microangiopatias Trombóticas: Púrpura Trombocitopênica Trombótica e Síndrome Hemolítico-urêmica

O termo *microangiopatias trombóticas* compreende um espectro de síndromes clínicas que incluem a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tradicionalmente, a PTT encontra-se associada à febre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, déficits neurológicos transitórios e insuficiência renal. A SHU também está associada à anemia hemolítica microangiopática e à trombocitopenia, contudo esta é diferenciada da PTT pela ausência de sintomas neurológicos, predomínio da insuficiência renal e frequente ocorrência na infância (Cap. 14). A experiência clínica obscureceu essas distinções, visto que muitos pacientes adultos com PTT não apresentam um ou mais dos cinco critérios, e alguns pacientes com SHU apresentam febre e disfunção neurológica. A formação disseminada de trombos ricos em plaquetas na microcirculação é fundamental em ambas as condições. O consumo das plaquetas leva à trombocitopenia, e o estreitamento vascular pelos trombos ricos em plaquetas resulta no desenvolvimento da anemia hemolítica microangiopática. Todas as microangiopatias trombóticas causam lesão renal de gravidade variável, e sua patogenia é discutida em maiores detalhes no Capítulo 14.

É importante notar que, embora a CID e as microangiopatias trombóticas compartilhem características como oclusão microvascular e anemia hemolítica microangiopática, essas doenças são patogenicamente distintas. Além disso, ao contrário da CID, na TTP e na SHU a ativação da cascata de coagulação não é de importância primária, e os resultados dos testes de coagulação (p. ex., os testes TP e TTP) geralmente estão normais.

Distúrbios da coagulação

Os distúrbios de coagulação resultam de deficiências congênitas ou adquiridas dos fatores de coagulação. As deficiências adquiridas são mais comuns e frequentemente envolvem muitos fatores simultaneamente. Como previamente discutido no Capítulo 8, a vitamina K é necessária para a síntese da protrombina e dos fatores de coagulação VII, IX e X, e sua deficiência é responsável por defeitos graves na coagulação. O fígado sintetiza vários fatores de coagulação e também remove muitos fatores ativados de coagulação da circulação; por isso, as doenças parenquimatosas hepáticas são causas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

comuns de diáteses hemorrágicas complexas. Como previamente discutido, a CID também pode causar múltiplas deficiências de fatores concomitantementes. Os autoanticorpos podem causar, raramente, deficiências adquiridas limitadas a um único fator.

Deficiências hereditárias de cada um dos fatores de coagulação já foram identificadas. A hemofilia A (uma deficiência do fator VIII) e a hemofilia B (doença de Christmas, uma deficiência do fator IX) estão relacionadas com o cromossomo X, enquanto a maioria das deficiências são distúrbios autossômicos recessivos. Entre as deficiências hereditárias, somente a doença de Von Willebrand, a hemofilia A e a hemofilia B são suficientemente comuns para justificar uma análise mais aprofundada.

Deficiências do Fator VIII − Complexo do Fator von Willebrand

A hemofilia A e a doença de Von Willebrand são causadas por defeitos qualitativos ou quantitativos envolvendo o complexo do fator VIII – fator de von Willebrand (FvW). Antes de discutirmos esses distúrbios, é essencial rever a estrutura e a função dessas duas proteínas (Fig. 12.31).

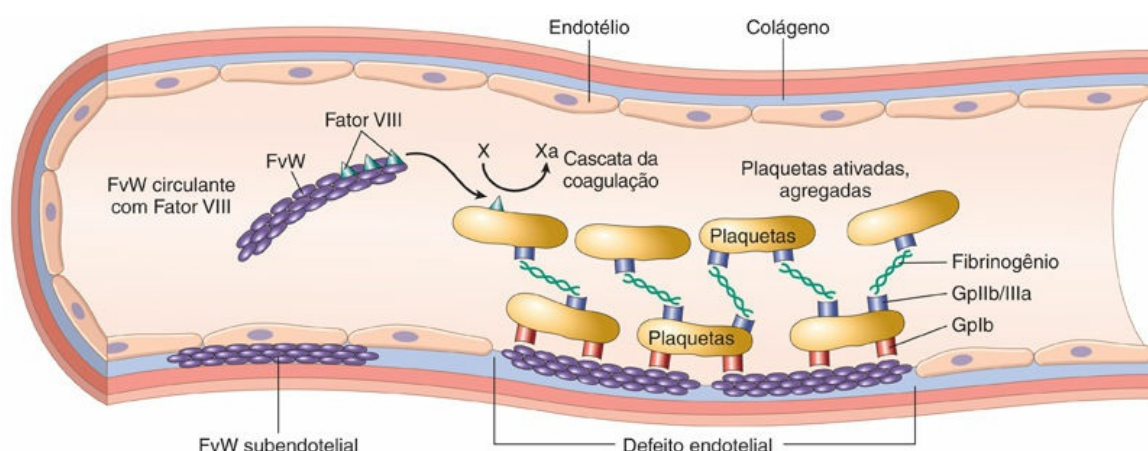



FIGURA 12.31 Estrutura e função do complexo do fator VIII – fator de Von Willebrand (FvW). O fator VIII e o FvW circulam na forma de um complexo. O FvW também está presente na matriz subendotelial dos vasos sanguíneos normais. O fator VIII faz parte da cascata de coagulação ao ativar o fator X por meio do fator IX (não mostrado). O

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FvW provoca a adesão das plaquetas ao colágeno subendotelial, primariamente através do receptor plaquetário da glicoproteína Ib (GpIb).

Como previamente descrito, o fator VIII é um cofator essencial para o fator IX, que ativa o fator X na via intrínseca de coagulação. O fator VIII circulante se liga de forma não covalente ao FvW, que existe sob a forma de uma série de multímeros de até 20 mega daltons de peso. As células endoteliais constituem a principal fonte plasmática de FvW, enquanto a maior parte do fator VIII é sintetizada no fígado. O FvW é encontrado no plasma (em associação ao fator VIII), nos grânulos plaquetários, nas células endoteliais dentro de vesículas citoplasmáticas chamadas corpúsculos de Weibel-Palade, e no subendotélio, onde se liga ao colágeno.

Quando as células endoteliais são removidas por trauma ou alguma lesão, o FvW subendotelial é exposto e se liga às plaquetas, principalmente através da glicoproteína Ib e, em menor grau, através da glicoproteína IIb/IIIa (Fig. 12.31). A função mais importante do FvW é facilitar a adesão das plaquetas às paredes dos vasos sanguíneos danificados, um evento inicial crucial na formação do tampão hemostático. Acredita-se que a adesão plaquetária inadequada constitui a base da tendência de sangramento na doença de Von Willebrand. Além do seu papel na adesão plaquetária, o FvW também estabiliza o fator VIII; por isso, a deficiência do FvW leva a uma deficiência secundária do fator VIII.

As várias formas da doença de Von Willebrand são diagnosticadas através da mensuração da quantidade, tamanho e função do FvW. A função do FvW é avaliada através do *teste de aglutinação plaquetária com ristocetina*. A ristocetina de algum modo "ativa" a ligação bivalente entre o FvW e a glicoproteína Ib da membrana plaquetária, criando "pontes" interplaquetárias que causam a aglomeração das plaquetas (aglutinação), um evento que pode facilmente ser mensurado. Por isso, a aglutinação plaquetária ristocetina-dependente é utilizada como um bioensaio útil para o FvW.

Com base nesta discussão, agora podemos apresentar as doenças decorrentes de deficiências do complexo do fator VIII-FvW.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença de von Willebrand

A doença de Von Willebrand é transmitida como um distúrbio autossômico dominante. Geralmente, caracteriza-se por sangramento espontâneo das membranas mucosas, sangramento excessivo de feridas e menorragia. É uma doença subdiagnosticada, pois o diagnóstico exige testes sofisticados e as manifestações clínicas são frequentemente leves. Atualmente, essa doença é surpreendentemente prevalente, em particular nos indivíduos de ascendência europeia. **Estima-se que aproximadamente 1% das pessoas dos Estados Unidos apresenta a doença de Von Willebrand, tornando-a o distúrbio hemorrágico herdado mais comum.**

Os indivíduos com a doença de Von Willebrand apresentam defeitos nos componentes da função plaquetária e da coagulação, mas, na maioria dos casos, apenas os defeitos plaquetários produzem achados clínicos. As exceções incluem raros pacientes com a doença de Von Willebrand homozigota, nos quais existe uma deficiência concomitante do fator VIII, grave o suficiente para desencadear características semelhantes àquelas observadas na hemofilia (descrita mais adiante).

Os efeitos causados pelas mutações são variáveis, e permite que a doença de von Willebrand seja dividida em vários subtipos.

- O *tipo 1* é a variante clássica e mais comum da doença de Von Willebrand. Consiste em um distúrbio autossômico dominante no qual a quantidade de FvW circulante está reduzida. Há também uma redução mensurável, porém clinicamente insignificante, dos níveis do fator VIII.
- O *tipo II* é dividido em vários subtipos caracterizados pela perda seletiva de multímeros de alto peso molecular do FvW. Como esses grandes multímeros constituem a forma mais ativa do FvW, observa-se uma deficiência funcional desse fator. No tipo IIA, os multímeros de alto peso molecular não são sintetizados, causando uma verdadeira deficiência. No tipo IIB, multímeros anormais "hiperfuncionais" de alto peso molecular são sintetizados e rapidamente removidos da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

circulação. Esses multímeros de alto peso molecular causam agregação plaquetária espontânea (uma situação semelhante aos agregados de multímeros de peso molecular muito alto observados na PTT); de fato, alguns indivíduos com a doença de Von Willebrand tipo IIB apresentam trombocitopenia crônica leve, provavelmente devido ao consumo das plaquetas.

Hemofilia A — Deficiência do Fator VIII

A hemofilia A é a causa hereditária mais comum de sangramento grave. É uma disfunção recessiva ligada ao X causada pela atividade reduzida do fator VIII. Afeta essencialmente os homens. De modo menos comum, o sangramento excessivo ocorre em mulheres heterozigotas, provavelmente devido à inativação preferencial do cromossomo X portador do gene normal do fator VIII (lionização desfavorável). Aproximadamente 30% dos casos são causados por novas mutações; nos casos restantes, há história familiar positiva. A hemofilia A grave é observada nos indivíduos com deficiências marcantes do fator VIII (níveis de atividade <1% do normal). Deficiências mais leves podem se tornar aparentes somente quando outra condição predisponente, como o trauma ou outro estresse hemostático, estiver presente. Os vários graus de deficiência do fator VIII são explicados pela existência de diversas mutações causadoras diferentes, incluindo deleções, inversões e mutações de área de junção por *splice*. Em aproximadamente 10% dos pacientes, a concentração do fator VIII encontra-se normal em imunoensaios, entretanto a atividade coagulante é baixa devido a uma mutação no fator VIII que causa perda de função.

Em casos sintomáticos, é observada uma tendência de equimoses e hemorragias maciças após traumas ou procedimentos cirúrgicos. Além disso, é frequente a ocorrência de hemorragias "espontâneas" em tecidos que normalmente estão sujeitos a estresse mecânico, particularmente as articulações, onde sangramentos recorrentes (*hemartroses*) causam deformidades progressivas que podem ser incapacitantes. As petéquias estão caracteristicamente ausentes. Testes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

específicos para o fator VIII são utilizados para a confirmação do diagnóstico de hemofilia A. Geralmente, os pacientes com hemofilia A apresentam TTP aumentado, que é corrigido por meio da mistura do plasma do paciente com plasma normal. Por isso, ensaios específicos do fator VIII são utilizados para confirmar a sua deficiência. Em aproximadamente 15% dos indivíduos com hemofilia A grave, a terapia de reposição é complicada pelo desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII, provavelmente porque o fator VIII é identificado como antígeno “estranho” pelo sistema imune. Nessas pessoas, o TTP não é corrigido em estudos de mistura de plasmas.

O tratamento da hemofilia A consiste na infusão de fator VIII. Historicamente, o fator VIII era preparado a partir do plasma humano e apresentava o risco de transmissão de doenças virais. Como mencionado no Capítulo 5, antes de 1985 milhares de hemofílicos receberam preparações de fator VIII contaminadas pelo HIV e subsequentemente desenvolveram AIDS. Atualmente, a disponibilidade e a utilização generalizada do fator VIII recombinante e de concentrados de fator VIII altamente purificados eliminaram o risco infeccioso da terapia por reposição desse fator.

Hemofilia B — Deficiência do Fator IX

A deficiência grave do fator IX é um distúrbio ligado ao cromossomo X, clinicamente indistinguível da hemofilia A, entretanto muito menos comum. O TTP encontra-se aumentado. O diagnóstico é estabelecido por meio de ensaios específicos para o fator IX. O tratamento consiste na infusão do fator IX recombinante.

Resumo

Distúrbios hemorrágicos

Coagulação Intravascular Disseminada

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Síndrome na qual a ativação sistêmica da coagulação causa a depleção dos fatores de coagulação e plaquetas.
- Há predominância de sangramentos, oclusão vascular e hipóxia tecidual ou todos.
- Gatilhos comuns: sepse, grandes traumatismos, alguns cânceres, complicações obstétricas.

Púrpura Trombocitopênica Imune

- Causada por autoanticorpos contra antígenos plaquetários.
- Pode ser desencadeada por fármacos, infecções, linfomas, ou apresentar caráter idiopático.

Púrpura Trombocitopênica Trombótica e Síndrome Hemolítico-urêmica

- Ambas se manifestam por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiência renal; febre e acometimento do SNC são mais comuns na PTT.
- *PTT*: causada por deficiências adquiridas ou herdadas de ADAMTS 13, uma metaloprotease plasmática que cliva multímeros de peso molecular muito alto do fator de Von Willebrand (FvW). A deficiência de ADAMTS 13 resulta em multímeros anormalmente grandes de FvW que ativam as plaquetas.
- *Síndrome hemolítico-urêmica*: causada por deficiências das proteínas reguladoras do complemento ou por agentes que danificam as células endoteliais, como a toxina semelhante à Shiga produzida pela *E. coli* cepa O157:H7. A lesão endotelial inicia a ativação plaquetária, a agregação plaquetária e a trombose microvascular.

Doença de von Willebrand

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Distúrbio autossômico dominante causado por mutações no FvW, uma proteína grande que promove a adesão das plaquetas ao colágeno subendoletial.
- Tipicamente causa um distúrbio hemorrágico leve a moderado semelhante àquele associado à trombocitopenia.

Hemofilia

- *Hemofilia A*: distúrbio ligado ao X causado por mutações no fator VIII. Os homens afetados tipicamente apresentam sangramento grave em tecidos moles e articulações, e desenvolvem PTT.
- *Hemofilia B*: distúrbio ligado ao X causado por mutações do fator de coagulação IX. É clinicamente idêntico à hemofilia A.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Complicações da Transfusão

Os derivados do sangue muitas vezes são chamados “o dom da vida”, permitindo que as pessoas sobrevivam a lesões traumáticas e procedimentos como o transplante de células-tronco hematopoéticas e procedimentos cirúrgicos complexos que, de outra forma, seriam fatais. Mais de 5 milhões de transfusões de eritrócitos são administradas em hospitais dos Estados Unidos a cada ano. Graças ao aprimoramento da triagem dos doadores, os produtos sanguíneos (eritrócitos, plaquetas e plasma fresco congelado) são mais seguros do que nunca.

No entanto, ainda ocorrem complicações. A maioria é irrelevante e transitória. A mais comum é denominada *reação febril não hemolítica*, que assume a forma de febre e calafrios, às vezes com dispneia leve, dentro de 6 horas após uma transfusão de eritrócitos ou plaquetas. Acredita-se que essas reações são causadas por mediadores inflamatórios derivados dos leucócitos do doador. A frequência destas reações aumenta conforme o tempo de armazenamento do produto e é diminuída por medidas que limitam a contaminação dos leucócitos do doador. Os sintomas respondem a antipiréticos e são de curta duração.

Outras reações de transfusão são incomuns ou raras, mas podem levar a consequências graves e às vezes fatais e, portanto, merecem uma breve discussão.

Reações alérgicas

Reações alérgicas graves, potencialmente fatais podem ocorrer quando os produtos sanguíneos que contêm certos antígenos são administrados a receptores previamente sensibilizados. Essas reações são mais prováveis de ocorrer em pacientes com deficiência de IgA, que ocorre com uma frequência de 1:300 a 1:500 pessoas. A reação é desencadeada por anticorpos IgG que reconhecem a IgA no produto de sangue infundido. Felizmente, a maioria dos pacientes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

com deficiência de IgA não desenvolve tais anticorpos e essas reações graves são raras, ocorrendo em 1 em 20 mil a 1 em 50 mil transfusões. *Reações alérgicas urticariantes* podem ser desencadeadas pela presença de um alérgeno no produto do sangue doado que é reconhecido por anticorpos IgE no receptor. Estas são mais comuns, ocorrendo em 1% a 3% das transfusões, mas geralmente são leves.

Reações hemolíticas

As *reações hemolíticas agudas* geralmente são causadas por anticorpos IgM pré-formados contra os eritrócitos do doador e que fixam o complemento. Geralmente são decorrentes de um erro na identificação do paciente ou no rótulo do tubo que permite ao paciente receber uma unidade de sangue ABO incompatível. Os anticorpos IgM "naturais" pré-existentes, geralmente contra os antígenos do grupo sanguíneo A ou B, se ligam aos eritrócitos e induzem rapidamente a lise mediada pelo complemento, a hemólise intravascular e a hemoglobinúria associada à febre, calafrios e dor. O teste direto de Coombs é positivo, a menos que todos os eritrócitos do doador tenham sido lisados. Os sinais e sintomas devem-se à ativação do complemento em vez da hemólise *per se*, como a lise osmótica de eritrócitos (p. ex.,infusão errônea de eritrócitos e, simultaneamente, 5% de dextrose em água) que causa hemoglobinúria sem quaisquer outros sintomas. Em casos graves, o processo pode progredir rapidamente para CID, choque, insuficiência renal e morte.

As *reações hemolíticas tardias* são causadas por anticorpos que reconhecem os antígenos de eritrócitos que o receptor foi sensibilizado anteriormente, por exemplo, através de uma transfusão de sangue anterior. São tipicamente causadas por anticorpos IgG e estão associadas a um teste Coombs direto positivo e características laboratoriais de hemólise (p. ex., baixa haptoglobina e LDH elevada). Os anticorpos contra antígenos, como Rh, Kell e Kidd, algumas vezes fixam o complemento, o que desencadeia reações graves e potencialmente fatais, idênticas às observadas na incompatibilidade ABO. Outros anticorpos que não fixam o complemento geralmente resultam em hemólise extravascular e sinais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

e sintomas relativamente menores.

Lesões pulmonares agudas relacionadas com a transfusão

A lesão pulmonar aguda relacionada com a **transfusão (*Transfusion-Related Acute Lung Injury* – TRALI) é uma complicação grave, frequentemente fatal, na qual fatores em um produto de sangue transfundido desencadeiam a ativação de neutrófilos na microvasculatura pulmonar.** A incidência é baixa, provavelmente menos de 1 em 10 mil transfusões. Atualmente, acredita-se em uma hipótese de "dois eventos" na patogenia da TRALI. O primeiro evento é uma exposição que ativa as células endoteliais nos capilares pulmonares. Este evento "iniciador" tem causas diversas, incluindo tabagismo, sepse e choque, e leva ao sequestro de neutrófilos. Os neutrófilos iniciados são então ativados por um fator presente no produto do sangue transfundido, o que constitui o segundo evento.

O principal candidato a "segundo evento" é um anticorpo no sangue transfundido que reconhece antígenos expressos nos neutrófilos. De longe, os anticorpos mais comuns associados à TRALI são os que se ligam aos principais antígenos do complexo de histocompatibilidade (MHC) classe I. Estes anticorpos frequentemente são encontrados em mulheres multíparas, e foram gerados em resposta a antígenos estranhos do MHC expressos pelo feto. De fato, medidas para excluir mulheres multíparas de doações de plasma resultaram na redução de TRALI à metade. A apresentação é dramática, com início súbito de insuficiência respiratória associada a infiltrados pulmonares difusos bilaterais durante ou logo após uma transfusão. O tratamento é de suporte e o resultado é reservado; a mortalidade é de 5% em casos não complicados e até 67% em indivíduos gravemente doentes.

Complicações infecciosas

Praticamente qualquer agente infeccioso pode ser transmitido através

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de derivados sanguíneos, mas as infecções bacterianas e virais são mais prováveis. A contaminação bacteriana significativa (suficiente para produzir sintomas) é muito mais comum nas preparações de plaquetas do que em preparações de eritrócitos, pois as plaquetas (ao contrário dos eritrócitos) devem ser armazenadas à temperatura ambiente, o que favorece o crescimento de contaminantes bacterianos. As taxas de infecção bacteriana secundária à transfusão de plaquetas pode chegar a 1 em 5.000. Muitos dos sintomas (febre, calafrios, hipotensão) assemelham-se aos sintomas das reações de transfusão, e pode ser necessário iniciar antibióticos de amplo espectro prospectivamente em pacientes sintomáticos enquanto se aguarda os resultados laboratoriais.

Os avanços na seleção e triagem de doadores, bem como os testes para doenças infecciosas diminuíram drasticamente a incidência de transmissão viral por derivados sanguíneos. No entanto, em raras ocasiões em que o doador está agudamente infectado, ainda pode haver transmissão viral por transfusão. Estima-se que as taxas de transmissão do HIV, hepatite C e hepatite B sejam de 1 em 2 milhões, 1 em 1 milhão e 1 em 500 mil, respectivamente. Existe também um baixo risco de agentes infecciosos "exóticos", como o vírus do Nilo Ocidental, a tripanossomíase e a babesiose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Distúrbios do Baço e do Timo

Esplenomegalia

O baço está frequentemente envolvido em uma ampla variedade de doenças sistêmicas. Em praticamente todas as situações, o baço responde por meio do aumento de tamanho (esplenomegalia), alteração que desencadeia um grupo de sinais e sintomas estereotípicos. A avaliação do aumento esplênico é auxiliada pelo reconhecimento dos limites usuais da esplenomegalia produzido por distúrbios específicos. Seria equivocado atribuir a deficiência de vitamina B_{12} ao baço aumentado deslocado para a pelve ou considerar um diagnóstico de LMC na ausência de esplenomegalia. Os distúrbios são agrupados de acordo com o grau de esplenomegalia que geralmente causam:

- *Esplenomegalia maciça* (peso >1.000 g)

Neoplasias mieloproliferativas (LMC e mielofibrose primária); certas leucemias indolentes (LLC e leucemia de células pilosas); muitos linfomas; doenças infecciosas (p. ex., malária); Doença de Gaucher.

- Esplenomegalia moderada (peso entre 500 e 1.000 g)

Esplenomegalia congestiva crônica (hipertensão portal ou obstrução da veia esplênica); leucemias agudas; desordens com hemólise extravascular (esferocitose hereditária, talassemia maior, anemia hemolítica autoimune; amiloidose; doença de Niemann-Pick; muitas infecções, endocardite infecciosa, tuberculose e febre tifoide; sarcoidose; carcinoma ou sarcoma metastáticos.

- *Esplenomegalia leve* (peso <500 g)

Esplenite aguda; congestão esplênica aguda; mononucleose infecciosa; distúrbios diversos incluindo sepse, lúpus eritematoso sistêmico e infecções intra-abdominais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As alterações microscópicas associadas a essas doenças são discutidas nas seções apropriadas deste e de outros capítulos.

O baço aumentado cronicamente, em geral, remove número excessivo de um ou mais elementos celulares do sangue, o que causa anemia, leucopenia ou trombocitopenia. Essa condição é denominada *hiperesplenismo*, um estado que pode estar associado a muitas outras doenças previamente listadas. Além disso, as plaquetas encontram-se particularmente suscetíveis ao sequestro nos interstícios da polpa vermelha; como resultado, a *trombocitopenia* é mais prevalente e grave em indivíduos com esplenomegalia do que na anemia ou na neutropenia.

Distúrbios do timo

Como já bem conhecido, o timo apresenta um papel crucial na diferenciação de células T. Não é surpreendente, portanto, que o timo esteja envolvido em linfomas, particularmente naqueles de linhagem de células T (discutidos anteriormente neste capítulo). Serão focadas aqui as duas formas mais frequentes (embora ainda incomuns) de distúrbios tímicos: hiperplasia tímica e timoma.

Hiperplasia Tímica

O aumento do timo encontra-se frequentemente associado à presença de folículos linfoides ou centros germinativos na medula. Esses centros germinativos contêm células B reativas, que estão presentes apenas em pequeno número no timo normal. A hiperplasia tímica folicular é observada na maioria dos pacientes com *miastenia grave*, e em alguns casos ocorre em outras doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide. A relação entre o timo e a miastenia grave é discutida no Capítulo 22. Vale ressaltar que a remoção do timo hiperplásico é frequentemente benéfica no início da doença.

Timoma

Os timomas são tumores de células epiteliais tímicas. Vários sistemas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de classificação para os timomas, baseados em critérios biológicos e citológicos, foram propostos. Uma classificação simples e clinicamente útil é a seguinte:

- Timoma benigno ou encapsulado: citologicamente e biologicamente benigno.
- Timoma maligno:
    - *Tipo I*: citologicamente benigno, porém infiltrativo e localmente agressivo.
    - *Tipo II* (carcinoma tímico): citológica e biologicamente maligno.

Morfologia

Macroscopicamente, os timomas são lobulados, de consistência firme, consistindo em massas cinza-esbranquiçadas, com 15 a 20 cm de dimensão. A maioria é encapsulada, mas em 20 a 25% dos casos observa-se penetração da cápsula e infiltração dos tecidos e estruturas peritímicas. Em nível microscópico, praticamente todos os timomas são constituídos de uma combinação de células epiteliais tumorais e timócitos não neoplásicos (células T imaturas). Em **timomas benignos**, as células epiteliais são alongadas ou fusiformes e se assemelham àquelas normalmente presentes na medula. Como resultado, são algumas vezes denominados **timomas medulares**. Em outros tumores, verifica-se uma mistura de células epiteliais do tipo cortical, mais arredondadas; esse padrão é, em alguns casos, chamado timoma misto. Os padrões medulares e mistos abrangem cerca de 60 a 70% de todos os timonas.

O **timoma maligno do tipo I** é citologicamente brando, porém localmente invasivo, e abrange cerca de 20% a 25% de todos os timomas. Esses tumores, ocasionalmente (e imprevisivelmente), também produzem metástases. Eles são compostos de várias proporções de células epiteliais e timócitos reativos. As células epiteliais geralmente apresentam citoplasma abundante e núcleos vesiculares arredondados, aparência similar às células epiteliais do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

córtex tímico normal; células epiteliais fusiformes também se encontram presentes em alguns casos. As células epiteliais frequentemente se agrupam em torno dos vasos sanguíneos. O aspecto diferencial essencial consiste na penetração da cápsula, com invasão das estruturas adjacentes.

O **timoma maligno do tipo II** é talvez mais bem denominado carcinoma tímico. Representa cerca de 5% dos timomas. Macroscopicamente, são, em geral, massas carnosas claramente invasivas que produzem metástases para certos locais como os pulmões. Microscopicamente, assemelham- se ao carcinoma de células escamosas.

Características Clínicas

Os timomas são raros. Eles podem surgir em qualquer idade, porém ocorrem de modo mais frequente em adultos de meia-idade. Em um grande estudo de timomas, aproximadamente 30% deles eram assintomáticos; 30 a 40% causaram manifestações locais como tosse, dispneia e síndrome da veia cava superior; os restantes estavam mais comumente associados à miastenia grave, na qual o timoma concomitante foi descoberto em 15% a 20% dos pacientes. A retirada do tumor frequentemente leva à melhora do distúrbio neuromuscular. Além da miastenia grave, os timomas podem estar associados a várias outras síndromes paraneoplásicas. Em ordem aproximada de frequência: aplasia eritrocitária pura, hipogamaglobulinemia e autoimunidade de múltiplos órgãos. Essa última assemelha-se a doença do enxerto *versus* hospedeiro.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Distúrbios das hemácias

Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124:2804. [Uma revisão atual e concisa.]

Da Cost L, Galimand J, Fenneteau O, et al. Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Ver*. 2013;27:167. [Excelente visão geral dos defeitos hereditários das hemácias.]

Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013;93:1721. [Uma revisão sobre o metabolismo do ferro na saúde e na doença.]

Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008;358:1362. [Uma revisão focada nos efeitos benéficos da hidroxiureia na doença falciforme.]

Wassmer SC, Taylor TE, Rathod PK, et al. Investigating the pathogenesis of severe malaria: a multidisciplinary and cross-geographical approach. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(Suppl):42. [Uma revisão da fisiopatologia proposta sobre as formas graves de malária.]

Wong TE, Brandow AM, Lim W, et al. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood*. 2014;124:3850. [Uma revisão focada nos efeitos benéficos da hidroxiureia na doença falciforme.]

Young NS, Bacigalupo A, Marsh JC. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:S119. [Discussão sobre o papel do sistema imune e mutações da telomerase na anemia aplásica.]

Distúrbios dos leucócitos

Anderson KC, Carrasco RD. Pathogenesis of myeloma. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:249. [Uma revisão dos avanços no conhecimento sobre a patogenia molecular do mieloma múltiplo.]

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classifi cation of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391. [Um relatório que fornece o raciocínio para a revisão da classificação da OMS de neoplasmas mieloides.]

Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 2013;381:1943. [Uma revisão da patogenia, do diagnóstico e do tratamento de LLA.]

Mathas S, Hartmann S, Kuppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. *Semin Hematol*. 2016;53:139. [Uma revisão concisa sobre a patogenia do linfoma de Hodgkin.]

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classifi cation of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375. [Visão geral da classificação mais recente da OMS de neoplasmas linfoides.]

The Cancer Genome Atlas Research Network Genomic and epigenomic networks landscapes in adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368:2059. [Documento histórico que usa sequenciamento de próxima geração e outras abordagens do genoma para descrever sistematicamente alterações genômicas em LMA.]

Young RM, Staudt LM. Targeting pathological B cell receptor signaling in lymphoid malignancies. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12:229. [Uma excelente revisão do papel da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sinalização do receptor de células B em linfoma não-Hodgkin e seu potencial como alvo terapêutico.]

Distúrbios de sangramento

Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med*. 2010;61:77. [Uma discussão sobre a patogenia, as características clínicas, os critérios diagnósticos e as abordagens terapêuticas em HIT.]

Ng C, Motto DG, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood*. 2015;125:2029. [Uma revisão sobre a patogenia molecular e o diagnóstico de vWD.]

Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2013;8:622. [Um artigo centrou-se no possível papel de ativação excessiva da via alternativa do complemento na HUS e TTP.]

Pawlinski R, Mackman N. Cellular sources of tissue factor in endotoxemia and sepsis. *Thromb Res*. 2010;125(S1):S70. [Uma visão geral do papel dos procoagulantes celulares em CID associada à infecção bacteriana.]

Zhou Z, Nguyen TC, Guchhait P, et al. Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenia purpura. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:71. [Uma revisão centrada no papel da desregulação do vWF e da deficiência ADAMTS 13 na TTP.]

Distúrbios que afetam o baço e o timo

Choi SS, Kim KD, Chung KY. Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. *Chest*. 2005;127:755. [Uma grande série clinicopatológica que mostra que esse estágio é o melhor preditor de resultados no timoma.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 13

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pulmão

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A principal função do pulmão é repor o oxigênio e remover o dióxido de carbono do sangue. Durante o desenvolvimento, o sistema respiratório surge a partir do crescimento da parede ventral do intestino primitivo. A traqueia na linha média forma duas evaginações laterais, que são os brotos pulmonares. O broto pulmonar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

direito, em algum momento, divide-se em três brônquios principais, e o esquerdo, em dois brônquios principais, gerando, assim, três lobos direitos e dois esquerdos. Os brônquios principais ramificam-se dicotomicamente, formando vias aéreas progressivamente menores, denominadas *bronquíolos,* os quais são distinguidos dos brônquios pela ausência de cartilagem e de glândulas submucosas em suas paredes. As ramificações adicionais dos bronquíolos formam os *bronquíolos terminais*; a porção pulmonar distal ao bronquíolo terminal é denominada *ácino*. Os ácinos pulmonares são compostos de *bronquíolos respiratórios*, que emanam a partir dos bronquíolos terminais, e seguem para os *ductos alveolares*. Estes últimos imediatamente se ramificam, formando os *sacos alveolares*, que são as extremidades finais das passagens aéreas, cujas paredes são formadas somente por *alvéolos*, o local final das trocas gasosas. As paredes alveolares (ou septos alveolares) na sequência do sangue até o ar consistem em (Fig. 13.1):

- *Endotélio capilar e membrana basal.*
- *Interstício pulmonar,* composto de fibras elásticas delgadas, pequenos feixes de colágeno, algumas células semelhantes a fibroblastos, células de músculo liso, mastócitos e escassas células mononucleares.
- *Epitélio alveolar,* que consiste em uma camada contínua de dois tipos celulares principais: pneumócitos tipo I achatados e em forma de disco, revestindo 95% da superfície alveolar; e pneumócitos tipo II arredondados. Estes últimos sintetizam o surfactante pulmonar e são o principal tipo celular envolvido no reparo do epitélio alveolar após eventuais lesões aos pneumócitos tipo I.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

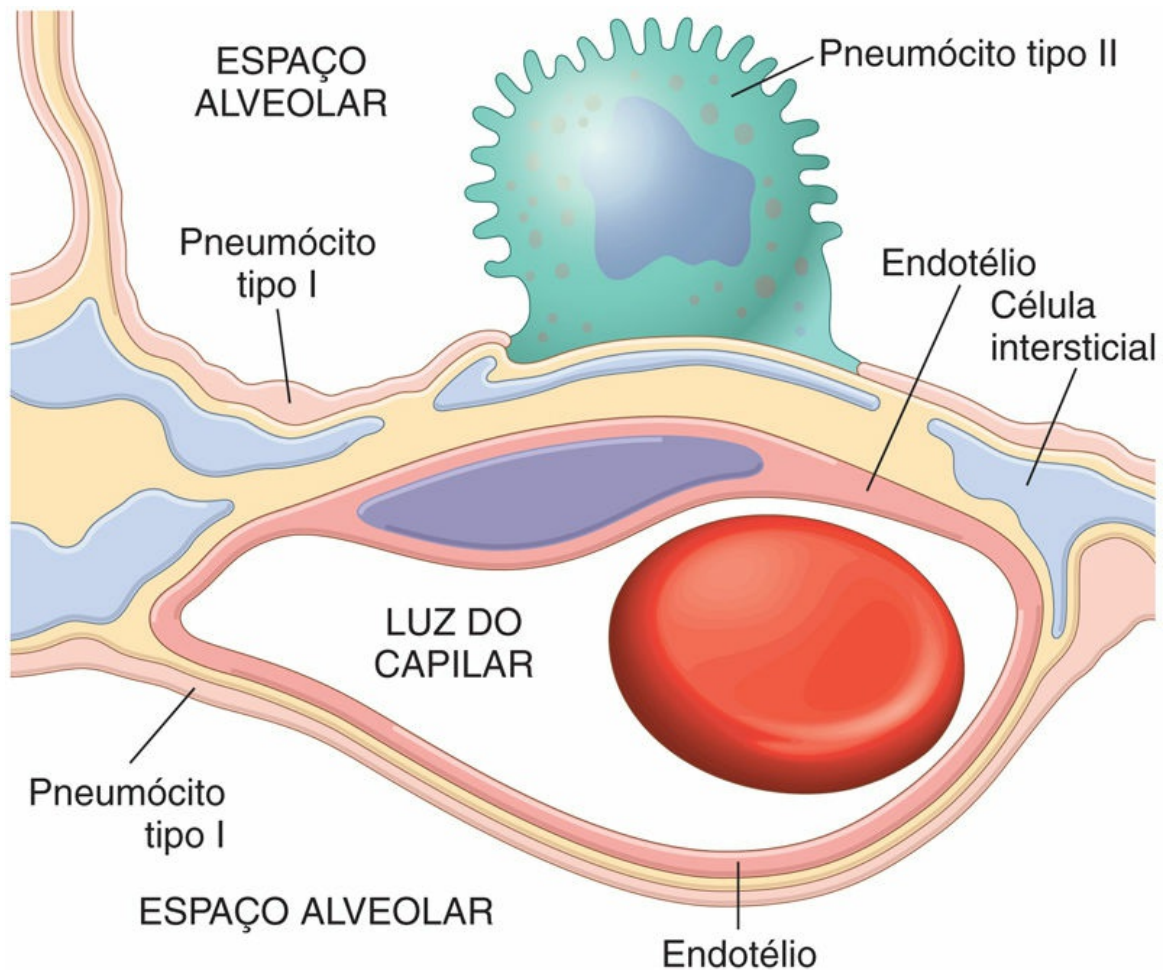



FIGURA 13.1 Estrutura microscópica da parede alveolar. Observe que a membrana basal *(amarela)* é delgada de um lado e mais espessa onde está em contato com o espaço intersticial.

Os macrófagos alveolares geralmente se encontram livres no espaço alveolar. Em residentes de grandes cidades, estes macrófagos frequentemente contêm partículas de carbono fagocitadas.

As doenças pulmonares podem ser divididas, *grosso modo*, em aquelas que afetam (1) as vias aéreas, (2) o interstício e (3) o sistema vascular pulmonar. Evidentemente, esta compartimentalização das doenças pulmonares é falsamente simplista. Na realidade, uma doença que acomete um compartimento, com frequência, causa alterações secundárias na morfologia e na função dos outros.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Atelectasia (colapso)

A atelectasia, também conhecida como colapso, é a perda de volume pulmonar decorrente da expansão inadequada dos espaços aéreos. Assim, causa desvio do sangue inadequadamente oxigenado das artérias pulmonares para as veias, gerando, portanto, um desequilíbrio entre perfusão e ventilação, e hipóxia. Com base no mecanismo subjacente e na distribuição do colapso alveolar, a atelectasia é classificada em três formas:

- A *atelectasia por reabsorção* ocorre quando uma obstrução impede que o ar chegue às vias aéreas distais. Qualquer ar presente torna-se gradualmente absorvido, levando ao colapso alveolar. A causa mais comum de colapso por reabsorção é a obstrução de um brônquio. A atelectasia por reabsorção ocorre mais frequentemente durante períodos de pós-operatório, devido a tampões mucosos ou mucopurulentos, mas também pode resultar da aspiração de corpos estranhos (especialmente em crianças), de asma brônquica, bronquiectasia, bronquite crônica, ou de um tumor intrabrônquico, que poderá ser o primeiro sinal de malignidade.
- A *atelectasia por compressão* geralmente está associada ao acúmulo de fluido, sangue ou ar na cavidade pleural. Uma causa frequente são as efusões pleurais que ocorrem como consequência da insuficiência cardíaca congestiva. O vazamento de ar na cavidade pleural (pneumotórax) também pode levar à atelectasia por compressão. A atelectasia basal, decorrente da dificuldade em respirar profundamente, ocorre comumente em pacientes acamados, pacientes com ascite, e durante e após cirurgias.
- A *atelectasia por contração* (ou atelectasia por cicatrização) ocorre na presença de fibrose localizada ou difusa no pulmão ou na pleura, dificultando a expansão pulmonar.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A atelectasia (exceto quando causada por contração) é potencialmente reversível e deve ser imediatamente tratada, para a prevenção de hipoxemia e infecção sobreposta ao pulmão em colapso.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Síndrome da angústia respiratória aguda

A epidemiologia e a definição da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), também denominada síndrome do desconforto respiratório agudo, vêm evoluindo. Antes considerada o estágio final e grave do espectro da lesão pulmonar aguda, agora é definida como insuficiência respiratória que ocorre dentro de uma semana após alguma agressão clínica, apresentando opacidades bilaterais nos exames de imagem torácicos, e que não possa ser completamente atribuída a efusões, atelectasias, insuficiência cardíaca ou excesso de líquido. É graduada de acordo com a gravidade das alterações na oxigenação do sangue arterial. Há diversas causas; a característica comum a todas é que geram extensa lesão bilateral dos alvéolos.

A SARA grave caracteriza-se pelo rápido desencadeamento de insuficiência respiratória com risco de morte, cianose e hipoxemia arterial grave que é refratária à terapia de oxigenação. A manifestação histológica da SARA nos pulmões é a *lesão alveolar difusa (LAD)*. A SARA pode ocorrer em diversas situações clínicas, e está associada a doenças pulmonares primárias e distúrbios inflamatórios sistêmicos graves, como a septicemia. Os gatilhos mais frequentes são pneumonia (35%-45%) e septicemia (30%-35%), seguidos de aspiração, trauma (incluindo lesão cerebral, cirurgia abdominal e fraturas múltiplas), pancreatite e reações transfusionais. A SARA não deve ser confundida com a síndrome da angústia respiratória do recém-nascido; esta é causada pela deficiência de surfactante em decorrência da prematuridade.

Patogenia

Na SARA, a integridade da membrana alvéolo-capilar encontra-se comprometida pelas lesões endoteliais e epiteliais. A maioria dos trabalhos sugere que a SARA origina-se a partir de uma reação inflamatória iniciada por uma variedade de mediadores pró-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inflamatórios (Fig. 13.2). Cerca de 30 minutos após uma agressão aguda, há aumento na síntese, por parte dos macrófagos pulmonares, da interleucina 8 (IL-8), que é um potente agente quimiotático e ativador de neutrófilos. A liberação de IL-8 e de outros fatores, como a IL-1 e o fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor* – TNF), leva à ativação endotelial, e ao sequestro e à ativação de neutrófilos nos capilares pulmonares. Supõe-se que os neutrófilos desempenhem uma função importante na patogenia da SARA. O exame histológico de pulmões, nos estágios iniciais da doença, mostra aumento no número de neutrófilos no espaço vascular, no interstício e nos alvéolos. Os neutrófilos ativados liberam diversos produtos (p. ex., espécies reativas de oxigênio, proteases) que danificam o epitélio e o endotélio alveolares. A agressão ao epitélio e ao endotélio gera aumento da permeabilidade vascular, perda de surfactante, e perda da capacidade de expansão pela unidade alveolar. Cabe ressaltar que o poder de destruição desencadeado pelos neutrófilos pode ser combatidos com uma gama de antiproteases e antioxidantes endógenos, cuja produção é estimulada pelas citocinas pró-inflamatórias. Portanto, é o equilíbrio entre as forças destrutivas e protetoras que irá determinar o grau de lesões teciduais e a gravidade clínica da SARA.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

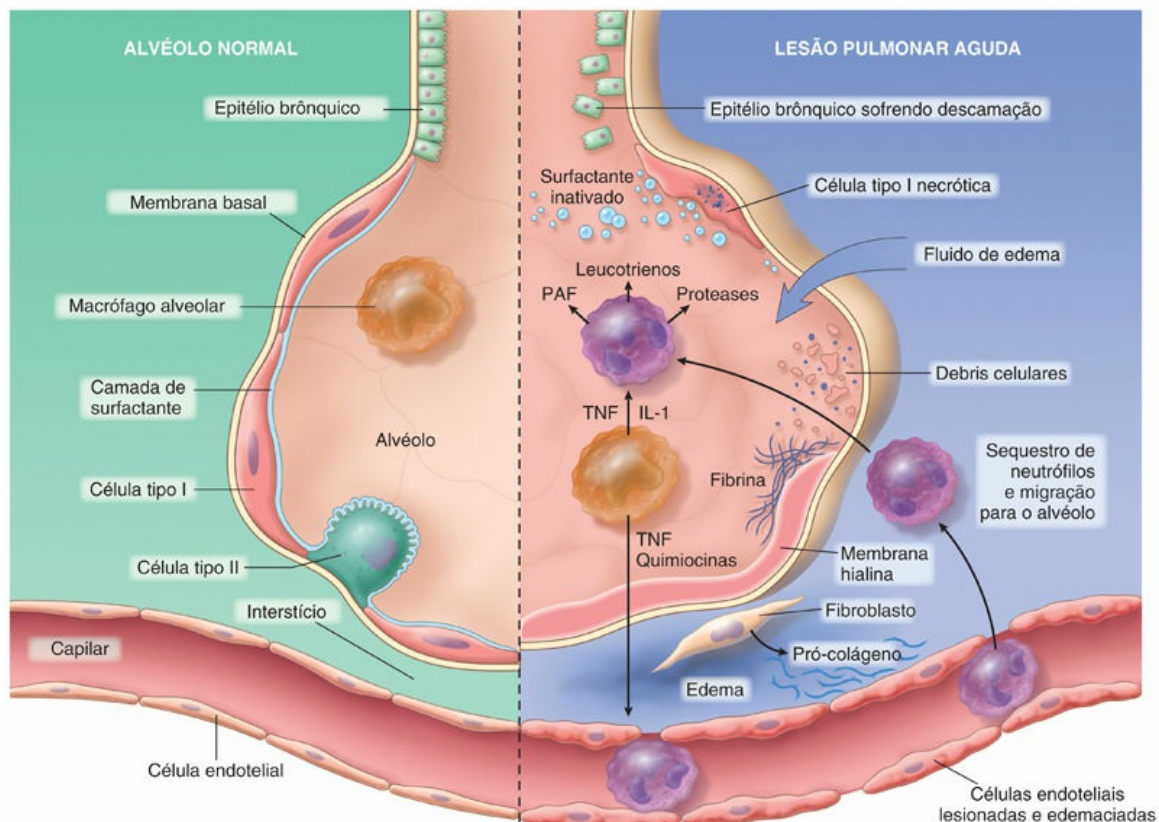



FIGURA 13.2 O alvéolo normal *(esquerda)* e o alvéolo lesionado na fase inicial da lesão pulmonar aguda e da síndrome de angústia respiratória aguda. Sob influência de citocinas pró-inflamatórias, tais como as interleucinas IL-8 e IL-1 e o fator de necrose tumoral (TNF) (liberados por macrófagos), neutrófilos são sequestrados da microvascularização pulmonar, para então ingressarem no espaço alveolar, onde sofrem ativação. Os neutrófilos ativados liberam leucotrienos, oxidantes, proteases e fator de ativação plaquetária (PAF), que contribuem com a ocorrência de lesão tecidual local, acúmulo de fluido de edema, inativação de surfactante e formação de membrana hialina. Em seguida, a liberação de citocinas fibrogênicas derivadas de macrófagos, como fator transformador de crescimento-β (TGF-β) e fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF) estimulam o crescimento de fibroblastos e a deposição de colágeno, associados à fase de cicatrização da lesão. (Modificado de Ware LB: Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome, Semin Respir Crit Care Med 27:337, 2006.)

Morfologia

Durante a **fase aguda da SARA**, os pulmões encontram-se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vermelho-escuros, firmes, sem ar e pesados. O exame microscópico revela congestão capilar, necrose das células epiteliais alveolares, edema e hemorragia intersticiais e intra-alveolares, e, particularmente no caso de septicemia, coleções de neutrófilos nos capilares. O achado mais característico é a presença de **membranas hialinas**, especialmente no revestimento dos ductos alveolares distendidos (Fig. 13.3). Essas membranas consistem em edema e fluido rico em fibrina, em meio a remanescentes de células epiteliais necróticas. De uma maneira geral, o quadro é bastante semelhante ao que foi visto na síndrome da angústia respiratória do recém-nascido (Cap. 7). No **estágio de organização**, os pneumócitos tipo II se proliferam intensamente na tentativa de regenerar o revestimento alveolar. A resolução é incomum; o mais frequente é a organização dos exsudatos ricos em fibrina levando à formação de fibrose intra-alveolar. Há importante espessamento dos septos alveolares devido à proliferação das células intersticiais e ao depósito de colágeno.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

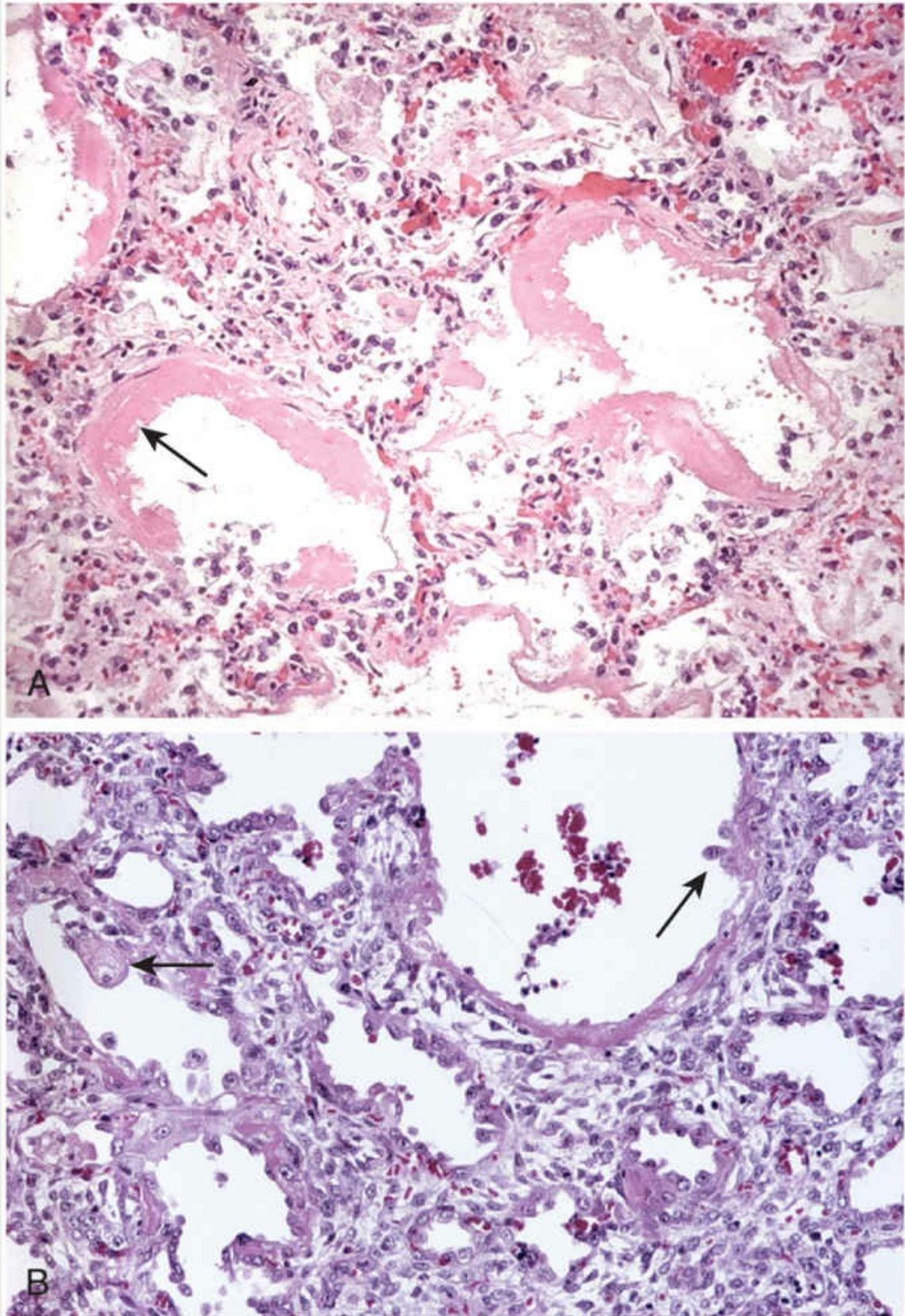



FIGURA 13.3 Lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

respiratória aguda. (A) Lesões alveolares difusas na fase aguda. Alguns alvéolos encontram-se colabados, ao passo que outros estão distendidos; muitos deles estão revestidos por membranas hialinas cor-de-rosa *(seta)*. (B) A fase de reparo é marcada pela reabsorção das membranas hialinas e pelo espessamento dos septos alveolares por células inflamatórias, fibroblastos e colágeno. Podem ser observados, também, numerosos pneumócitos tipo II reativos *(setas)*, associados à regeneração e ao reparo.

Características Clínicas

A síndrome clínica da lesão pulmonar aguda ou SARA acomete nos Estados Unidos, aproximadamente, 190 mil pacientes por ano. Em 85% dos casos, a síndrome se desenvolve dentro de 72 horas a partir da agressão inicial. A taxa média de mortalidade hospitalar é de 38,5% (27%, 32% e 45% para SARA branda, moderada e grave, respectivamente). Os fatores para o prognóstico sombrio incluem idade avançada, bacteremia (septicemia) e o desenvolvimento de insuficiência de múltiplos órgãos. A maioria dos pacientes que sobrevive à agressão aguda recupera a função respiratória normal dentro de 6 a 12 meses, entretanto o restante desenvolve fibrose intersticial difusa, levando à insuficiência respiratória crônica.

Resumo

Síndrome da agústia respiratória aguda

- A SARA é uma síndrome clínica de insuficiência respiratória progressiva causada por lesões alveolares generalizadas, como consequência de septicemia, trauma grave ou infecção pulmonar difusa.
- Os neutrófilos e seus produtos exercem papel fundamental na patogenia da SARA, causando lesões endoteliais e epiteliais.
- O quadro histológico característico consiste em edema alveolar, necrose epitelial, acúmulo de neutrófilos e presença de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

membranas hialinas revestindo a parede alveolar e os ductos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças pulmonares obstrutivas versus restritivas

As doenças pulmonares difusas podem ser classificadas em duas categorias: (1) doença obstrutiva (das vias aéreas), caracterizada por aumento na resistência ao fluxo aéreo, causado pela obstrução parcial ou completa em qualquer nível do trato respiratório; e (2) doença restritiva, caracterizada por uma redução na expansão do parênquima pulmonar e diminuição da capacidade pulmonar total.

Os principais distúrbios obstrutivos difusos são enfisema, bronquite crônica, bronquiectasia e asma. Nos pacientes com estas doenças, a capacidade vital forçada (CVF) encontra-se normal ou levemente reduzida, ao passo que a taxa de fluxo expiratório, geralmente medida como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), encontra-se significativamente reduzida. Portanto, a razão entre VEF e CVF é caracteristicamente reduzida. A obstrução expiratória pode ser causada tanto pelo estreitamento anatômico das vias aéreas, classicamente observado na asma, quanto pela perda da retração elástica característica do enfisema.

Por outro lado, nas doenças restritivas difusas, a CVF encontra-se reduzida e a taxa de fluxo expiratório está normal ou proporcionalmente reduzida. Assim, a razão entre VEF e CVF encontra-se próxima do normal. Os defeitos restritivos podem ocorrer em duas condições gerais: (1) desordens de parede torácica com pulmões normais (p. ex., em obesidade mórbida, doenças da pleura e distúrbios neuromusculares, como a síndrome de Guillain-Barré [Cap. 22], que acometem os músculos respiratórios) e (2) doenças pulmonares intersticiais agudas ou crônicas. A doença restritiva aguda clássica é a SARA, discutida anteriormente. As doenças restritivas crônicas (discutidas adiante) incluem as pneumoconioses, a fibrose intersticial de etiologia desconhecida e condições infiltrativas, como a sarcoidose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças pulmonares obstrutivas das vias aéreas

Em suas formas prototípicas, os quatro distúrbios deste grupo – enfisema, bronquite crônica, asma e bronquiectasia – possuem características clínicas e anatômicas distintas (Tabela 13.1), contudo a sobreposição entre enfisema, bronquite crônica e asma é comum.

Tabela 13.1

Distúrbios Associados à Obstrução da Passagem de Ar: o Espectro da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Entidade Clínica	Sítio Anatômico	Principais Alterações Patológicas	Etiologia	Sinais/Sintomas
Bronquite crônica	Brônquio	Hipertrofia e hiperplasia das glândulas mucosas, hipersecreção	Tabagismo, poluentes atmosféricos	Tosse, produção de escarro
Bronquiectasia	Brônquio	Dilatação das vias aéreas e cicatrização	Infecções persistentes ou graves	Tosse, escarro purulento, febre
Asma	Brônquio	Hipertrofia e hiperplasia da musculatura lisa, muco excessivo, inflamação	Causas imunológicas ou indefinidas	Episódios de chiado, tosse, dispneia
Enfisema	Ácino	Aumento dos espaços aéreos, destruição das paredes	Tabagismo	Dispneia
Doença de vias aéreas menores, bronquiolite*	Bronquíolo	Cicatrização inflamatória, obliteração parcial dos bronquíolos	Tabagismo, poluentes atmosféricos	Tosse, dispneia

* Pode estar presente em todas as formas de doença pulmonar obstrutiva ou isolada.

Cabe ressaltar que o enfisema é definido com base nos achados morfológicos e radiológicos, ao passo que a bronquite crônica é definida de acordo com as características clínicas (descritas adiante). A distribuição anatômica destes distúrbios também é um pouco diferente, a bronquite crônica envolve, inicialmente, as vias aéreas maiores; enquanto o enfisema afeta o ácino. Nos casos graves ou avançados de ambas as doenças, a doença das vias aéreas menores (bronquiolite crônica) também está presente. Embora o enfisema possa existir sem bronquite crônica (especialmente na deficiência de α1-antitripsina herdada, discutida adiante) e vice-versa, estas duas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

doenças geralmente coexistem. Isto certamente se deve ao fato de o tabagismo ser a principal causa subjacente de ambas as doenças. Devido à propensão de coexistirem, o enfisema e a bronquite crônica estão frequentemente agrupados dentro da categoria de *doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)*. A DPOC afeta mais de 10% da população adulta dos Estados Unidos e é a quarta maior causa de morte neste país. A obstrução do fluxo de ar, em grande parte irreversível na DPOC, a distingue da asma que, conforme discutido adiante, caracteriza-se pela obstrução reversível do fluxo aéreo (Fig. 13.4).

FIGURA 13.4 Representação esquemática da sobreposição das doenças pulmonares obstrutivas crônicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Enfisema

O enfisema caracteriza-se pelo aumento permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, acompanhado pela destruição de suas paredes, sem fibrose significativa. Classifica-se de acordo com a sua distribuição anatômica. Conforme discutido anteriormente, o ácino é a estrutura distal aos bronquíolos terminais, e um grupo de três a cinco ácinos denomina-se *lóbulo* (Fig. 13.5A). Há quatro tipos principais de enfisema: (1) centroacinar, (2) panacinar, (3) acinar distal e (4) irregular. Somente os dois primeiros tipos causam obstrução significativa das vias aéreas, sendo que, o enfisema centroacinar é cerca de 20 vezes mais comum que a doença panacinar.

- *Enfisema centroacinar (centrolobular).* **A característica marcante do enfisema centroacinar é que as porções centrais ou proximais dos ácinos, formadas pelos bronquíolos respiratórios, são afetadas, ao passo que os alvéolos distais são poupados.** Portanto, espaços aéreos enfisematosos e normais coexistem dentro do mesmo ácino e lóbulo (Fig. 13.5B). As lesões são mais comuns e graves nos lobos superiores, especialmente nos segmentos apicais. No enfisema centroacinar grave, o ácino distal também está envolvido, dificultando, portanto, a sua distinção em relação ao enfisema panacinar. Este tipo de enfisema é mais comum em tabagistas, geralmente ocorrendo em associação à bronquite crônica.
- *Enfisema panacinar (panlobular).* **No enfisema panacinar, os ácinos encontram-se uniformemente aumentados,** desde o nível do bronquíolo respiratório até os alvéolos cegos terminais (Fig. 13.5C). Ao contrário do enfisema centroacinar, o enfisema panacinar ocorre mais comumente nas porções inferiores dos pulmões e está associado à deficiência de α1-antitripsina.
- *Enfisema acinar distal (parasseptal).* **Nesta forma de enfisema, a porção proximal do ácino é normal, entretanto há envolvimento primário da parte distal.** O enfisema é mais evidente na região adjacente à pleura, ao longo do septo de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tecido conjuntivo lobular e nas margens dos lóbulos. Ocorre adjacente a áreas de fibrose, cicatrização ou atelectasia, e geralmente é mais grave na metade superior dos pulmões. O achado mais característico é a presença de múltiplos espaços aéreos contíguos e aumentados, variando em diâmetro de menos de 0,5 mm a mais de 2,0 cm, por vezes formando estruturas císticas que, com o crescimento progressivo, formam *bolhas*. A causa deste tipo de enfisema é ainda desconhecida; sua presença chama a atenção principalmente em adultos jovens que apresentam pneumotórax espontâneo.

- *Enfisema irregular.* **O enfisema irregular, assim denominado pelo fato de o ácino estar envolvido de forma irregular, é quase invariavelmente associado à cicatrização,** como aquela decorrente de doenças inflamatórias curadas. Apesar de ser clinicamente assintomática, esta talvez seja a forma mais comum de enfisema.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

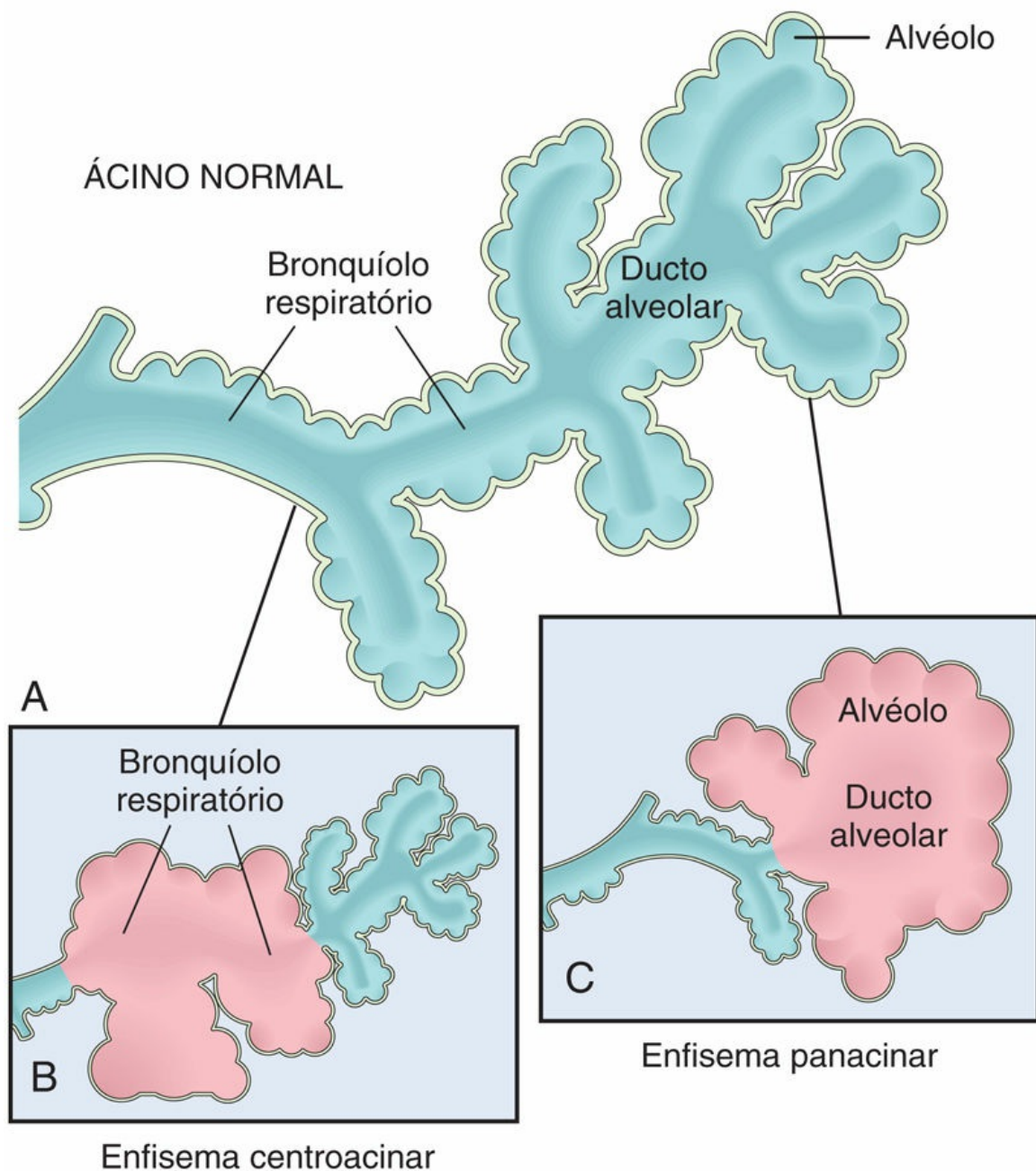



FIGURA 13.5 Os principais padrões do enfisema. (A) Diagrama da estrutura normal do ácino – a unidade fundamental do pulmão. (B) Enfisema centroacinar com dilatação que, inicialmente, afeta os bronquíolos respiratórios. (C) Enfisema panacinar com distensão inicial de todas as estruturas periféricas (p. ex., o alvéolo e o ducto alveolar); a doença, em seguida, estende-se e acomete os bronquíolos respiratórios.

Patogenia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A inalação da fumaça de cigarro e de outras partículas nocivas causa dano e inflamação pulmonares que, especialmente em pacientes com predisposição genética, levam à destruição do parênquima (enfisema) e a doenças das vias aéreas (bronquiolite e bronquite crônica). Os fatores que influenciam o desenvolvimento do enfisema são os seguintes (Fig. 13.6):

- *Células e mediadores inflamatórios:* Uma grande variedade de mediadores inflamatórios encontra-se aumentada (incluindo leucotrieno B_4, IL-8, TNF e outros) e atraem mais células inflamatórias a partir da circulação (fatores quimiotáticos), amplificam o processo inflamatório (citocinas pró-inflamatórias) e induzem alterações estruturais (fatores de crescimento). As células inflamatórias presentes nas lesões incluem neutrófilos, macrófagos e células T CD4+ e CD8 + . Ainda não se sabe se as células T são específicas para algum antígeno particular ou se são recrutadas apenas como parte da inflamação.
- *Desequilíbrio protease-antiprotease:* Diversas proteases que causam ruptura dos tecidos conjuntivos são liberadas pelas células inflamatórias e epiteliais. Nos pacientes que desenvolvem enfisema, existe uma deficiência relativa de antiproteases protetoras (discutidas com detalhes a seguir).
- *Estresse oxidativo:* Espécies reativas de oxigênio são geradas pela fumaça do cigarro e por outras partículas inaladas, e também são liberadas pelas células inflamatórias ativadas, tais como macrófagos e neutrófilos. Elas ocasionam lesões teciduais adicionais e inflamação (Cap. 3).
- *Infecção das vias aéreas:* Embora a infecção não pareça estar associada ao desencadeamento da destruição tecidual, infecções virais e/ou bacterianas podem gerar exacerbações agudas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

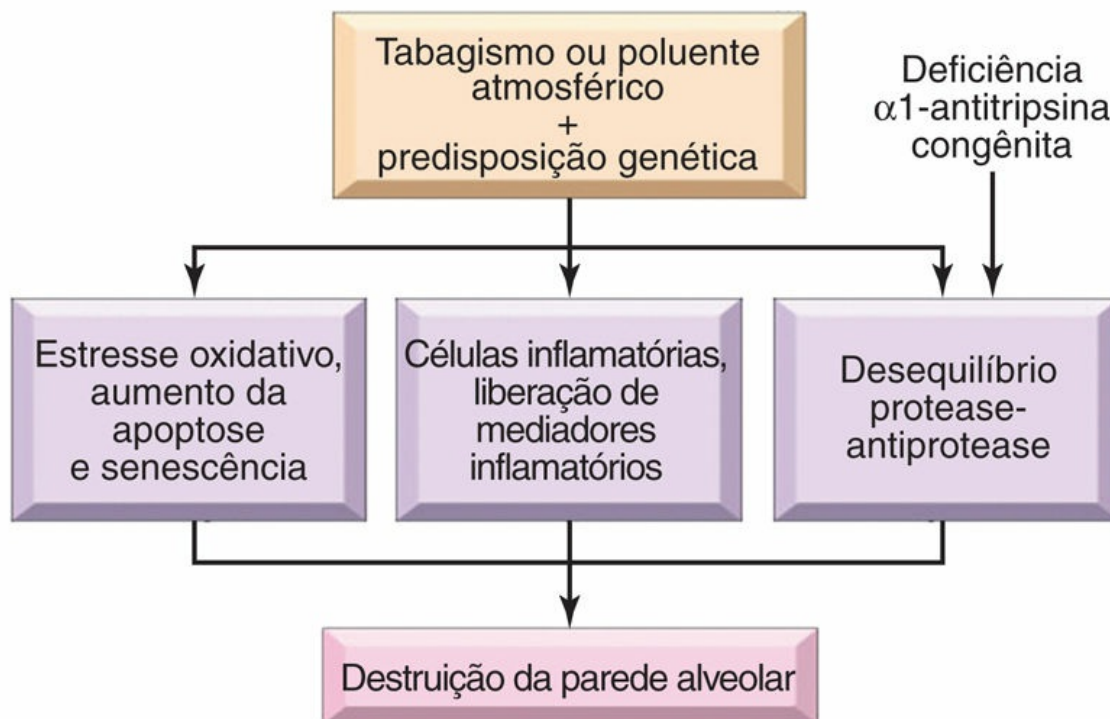



FIGURA 13.6 Patogenia do enfisema. Veja o texto para mais detalhes.

A ideia de que as proteases são importantes baseia-se, em parte, na observação de que pacientes com deficiência genética da antiprotease α1-antitripsina possuem predisposição ao desenvolvimento de enfisema pulmonar, o qual é agravado pelo tabagismo. Cerca de 1% de todos os pacientes com enfisema possuem este defeito. A α1-antitripsina, que está normalmente presente no soro, em fluidos teciduais e nos macrófagos, é uma importante inibidora de proteases (particularmente a elastase) secretada por neutrófilos durante a inflamação. A α1-antitripsina é codificada por um gene no *locus* do inibidor de proteinase (*proteinase inhibitor – Pi*) no cromossomo 14. O *locus Pi* é polimórfico, de forma que aproximadamente 0,012% da população dos Estados Unidos é homozigota para o alelo Z, conferindo um genótipo associado a níveis séricos de α1-antitripsina significativamente mais baixos. Mais de 80% destes indivíduos desenvolvem enfisema panacinar sintomático, manifestando-se em idade precoce, e com maior gravidade caso o indivíduo seja tabagista.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O dano à matriz extracelular mediada por proteases desempenha papel fundamental na obstrução das vias aéreas observada no enfisema. As vias aéreas menores são normalmente mantidas abertas pela retração elástica do parênquima pulmonar. A perda de tecido elástico nas paredes dos alvéolos que envolvem os bronquíolos respiratórios reduz a tração radial, consequentemente levando os bronquíolos respiratórios ao colapso durante a expiração. Isto gera obstrução funcional do fluxo aéreo, apesar da ausência de obstrução mecânica.

Morfologia

O diagnóstico e a classificação do enfisema dependem, em grande parte, da aparência macroscópica do pulmão. O **enfisema panacinar** típico produz pulmões pálidos e volumosos, que frequentemente encobrem o coração quando a parede torácica anterior é removida durante a necrópsia. As características macroscópicas do **enfisema centroacinar** são menos evidentes. Até atingirem os estágios mais avançados, os pulmões mantêm uma cor rosa mais intensa do que no enfisema panacinar, e encontram-se menos volumosos; além disso, os dois terços superiores dos pulmões são mais gravemente afetados que as porções inferiores. O exame histológico revela **destruição das paredes alveolares sem fibrose, levando ao aumento dos espaços aéreos** (Fig. 13.7). Além da perda alveolar, o número de capilares alveolares é diminuído. Os bronquíolos terminais e respiratórios podem estar deformados em decorrência da perda dos septos que ajudam a firmar estas estruturas no parênquima. Com a **perda do tecido elástico** nos septos alveolares circundantes, a tração radial nas vias aéreas menores torna-se reduzida. Como resultado, elas tendem a sofrer colapso durante a expiração – uma importante causa de obstrução crônica de fluxo aéreo no enfisema grave. A inflamação bronquiolar e a fibrose submucosa estão consistentemente presentes na doença avançada.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

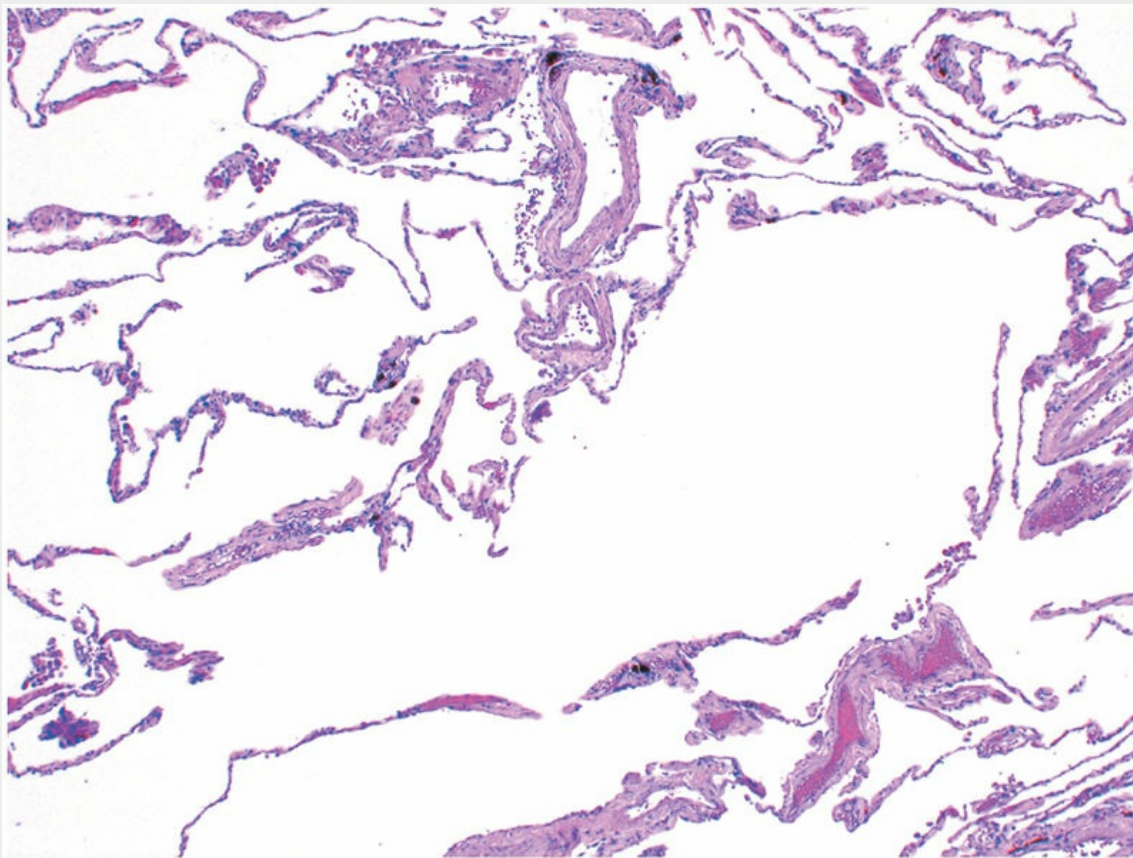



FIGURA 13.7 Enfisema pulmonar. Há significativo aumento de tamanho dos espaços aéreos, com destruição dos septos alveolares, contudo sem fibrose. Observe a presença de pigmento antracótico enegrecido.

Características Clínicas

A *dispneia* é geralmente o primeiro sintoma; inicia-se de maneira insidiosa, porém continuamente progressiva. Em pacientes com bronquite crônica ou bronquite asmática crônica subjacentes, tosse e chiado podem ser as queixas iniciais. É comum haver perda de peso que, em alguns casos, pode ser grave o suficiente para sugerir tumor maligno oculto. Os testes de função pulmonar revelam VEF_1 reduzido e CVF normal ou próxima ao normal. Portanto, a razão entre VEF_1 e CVF é reduzida.

A apresentação clássica do enfisema sem o componente "bronquite" é a presença de tórax em forma de barril, dispneia, expiração

******ebook converter DEMO Watermarks*******

prolongada evidente, e o paciente sentando em posição inclinada para frente e corcunda. Nestes pacientes, o aumento do espaço aéreo é grave e a capacidade de difusão é baixa. A dispneia e a hiperventilação são evidentes, de tal forma que, até os estágios mais tardios da doença, a troca gasosa se mantém adequada e as concentrações de gás no sangue são relativamente normais. Devido à importante dispneia e à oxigenação adequada da hemoglobina, estes pacientes são, por vezes, chamados sopradores róseos.

Na outra extremidade do espectro clínico, encontra-se o paciente com enfisema, e que também possui bronquite crônica pronunciada e histórico de infecções recorrentes. A dispneia nestes casos é geralmente menos evidente. Na ausência de aumento do impulso respiratório, o paciente retém dióxido de carbono tornando-se hipóxico e, frequentemente, cianótico. Por motivos ainda não esclarecidos, estes pacientes tendem a ser obesos – daí a denominação "inchados azuis".

Na maioria dos pacientes com DPOC, os sintomas se enquadram entre estes dois extremos. O espasmo vascular pulmonar induzido pela hipóxia e a perda de área de superfície capilar pulmonar pela destruição alveolar causam o desenvolvimento gradual da *hipertensão pulmonar secundária*, a qual, em 20% a 30% dos pacientes, leva à insuficiência cardíaca congestiva direita (*cor pulmonale*, Cap. 11). A morte por enfisema está relacionada com a insuficiência respiratória ou com a insuficiência cardíaca direita.

Condições Relacionadas com o Enfisema

Inúmeras condições que envolvem espaços aéreos anormais ou acúmulos de ar dentro dos pulmões ou outros tecidos também foram reconhecidas:

- O *enfisema compensatório* refere-se à dilatação dos alvéolos residuais em resposta à perda de tecido pulmonar, como ocorre após a remoção cirúrgica de um pulmão ou de um lobo pulmonar doente.
- A *hiperinsuflação obstrutiva* refere-se à expansão do pulmão

******ebook converter DEMO Watermarks*******

devido à retenção de ar. Uma causa comum é a obstrução quase total de uma via aérea por um tumor ou um objeto estranho. A hiperinsuflação obstrutiva pode trazer risco de morte, caso a expansão da porção afetada produza compressão do pulmão normal remanescente.

- O *enfisema bolhoso* é qualquer forma de enfisema que produza grandes bolhas subpleurais (espaços >1 cm de diâmetro no estado distendido) (Fig. 13.8). Estas bolhas representam exacerbações localizadas de uma das quatro formas de enfisema; as bolhas são mais frequentemente subpleurais e, ocasionalmente, podem se romper, levando ao pneumotórax.
- O *enfisema mediastínico (intersticial)* é causado pela entrada de ar no interstício do pulmão, podendo alcançar o mediastino e, por vezes, o tecido subcutâneo. Pode ocorrer de maneira espontânea, caso tenha havido aumento repentino da pressão intra-alveolar (como durante o vômito ou tosses intensas), o que leva à ruptura alveolar, permitindo que o ar chegue ao interstício. Em algumas situações, pode se desenvolver em crianças com tosse convulsa (coqueluche). Também pode ocorrer em pacientes utilizando respiradores que possuam obstrução bronquiolar parcial ou em indivíduos com lesão perfurativa (p. ex., costela fraturada). Quando o ar intersticial chega ao tecido subcutâneo, o paciente pode, literalmente, inflar como um balão, com inchaço importante de cabeça e pescoço, e com crepitação e estalos sobre o tórax (enfisema subcutâneo). Na maioria dos casos, o ar é reabsorvido espontaneamente após a vedação do sítio de entrada.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

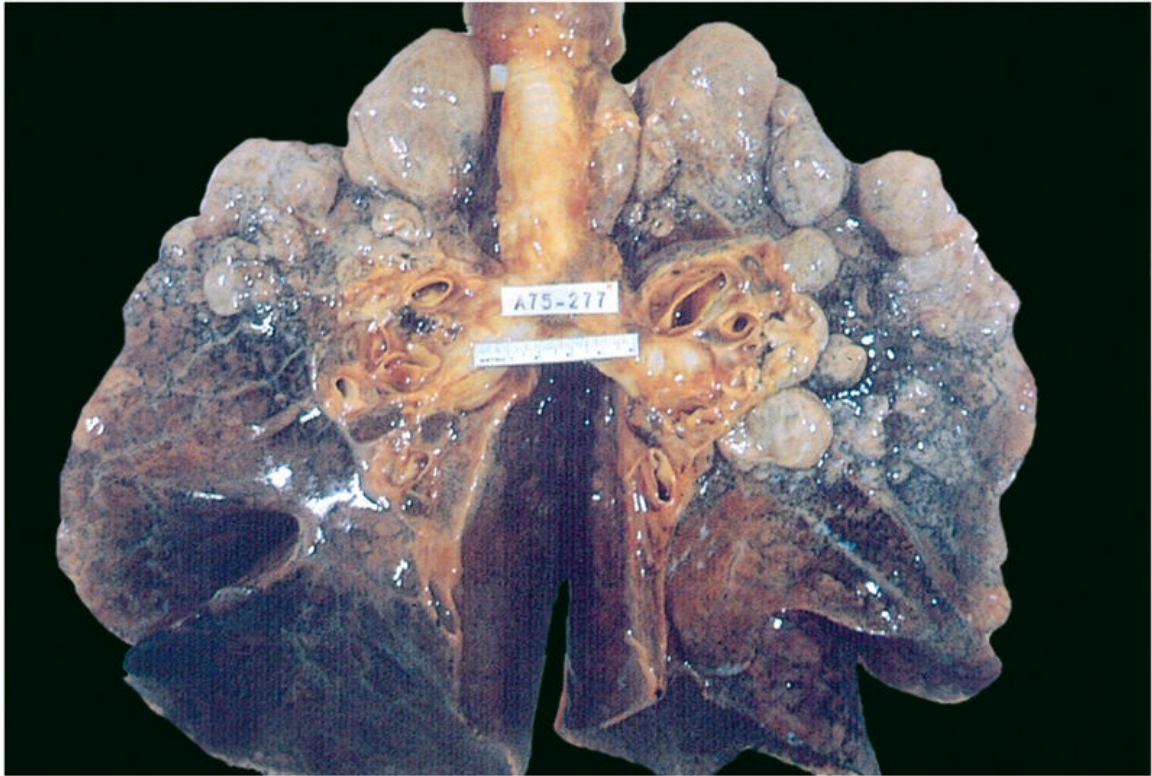



FIGURA 13.8 Enfisema bolhoso com grandes bolhas apicais e subpleurais. (Da coleção de ensino do Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Resumo

Enfisema

- O enfisema é uma doença obstrutiva crônica das vias aéreas caracterizada pelo aumento dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais.
- Os subtipos são o centroacinar (mais comum: relacionado com o tabagismo), o panacinar (visto na deficiência de α1-antitripsina), o acinar distal e o irregular.
- O tabagismo e a inalação de poluentes gera o acúmulo contínuo de células inflamatórias, que são fontes de proteases, como as elastases, que danificam irreversivelmente as paredes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

alveolares.

- Os pacientes com enfisema não complicado apresentam aumento do volume torácico, dispneia, e oxigenação relativamente normal do sangue em repouso (sopradores róseos).
- A maioria dos pacientes com enfisema também apresenta sinais e sintomas de bronquite crônica concomitante, já que o tabagismo é um fator de risco para ambas as condições.

Bronquite Crônica

A bronquite crônica é diagnosticada com base nos achados clínicos: define-se pela presença de tosse produtiva persistente por, pelo menos, 3 meses consecutivos, e durante, pelo menos, 2 anos consecutivos. É comum entre tabagistas e em residentes de cidades com poluição atmosférica; alguns estudos indicam que de 20% a 25% dos homens na faixa etária de 40 a 65 anos de idade são acometidos pela doença. Nos estágios iniciais da doença, a tosse produz escarro mucoso, entretanto não há obstrução do fluxo de ar. Alguns pacientes com bronquite crônica apresentam evidências de vias aéreas hiperresponsivas, com broncoespasmo e chiado intermitentes (bronquite asmática), ao passo que outros pacientes, principalmente os fumantes inveterados, desenvolvem obstrução crônica do fluxo de ar, geralmente associada a enfisema (DPOC).

Patogenia

A característica marcante da bronquite crônica é a hipersecreção de muco, iniciando-se nas vias aéreas maiores. Embora a causa mais importante seja o tabagismo, outros poluentes atmosféricos, como o dióxido de enxofre e o dióxido de nitrogênio, também podem contribuir. Estes irritantes ambientais induzem a hipertrofia das glândulas mucosas na traqueia e nos brônquios, bem como aumento no tamanho das células caliciformes mucossecretoras nas superfícies

******ebook converter DEMO Watermarks*******

epiteliais dos brônquios menores e dos bronquíolos. Estes irritantes também causam inflamação, caracterizada pela infiltração de macrófagos, neutrófilos e linfócitos. Em contraste com a asma, não se veem eosinófilos na bronquite crônica. Enquanto a hipersecreção de muco é, primariamente, um reflexo do envolvimento dos brônquios maiores, a obstrução do fluxo de ar na bronquite crônica é resultado de (1) doença de vias aéreas menores, induzida pelo tamponamento mucoso da luz bronquiolar, pela inflamação e pela fibrose da parede bronquiolar e (2) enfisema coexistente. Em geral, ao passo que a doença de vias aéreas menores *(bronquiolite crônica)* é um componente importante da obstrução de fluxo de ar inicial e branda, a bronquite crônica com obstrução do fluxo de ar significativa encontra-se, quase sempre, complicada por enfisema.

Postula-se que muitos dos efeitos dos irritantes ambientais sobre o epitélio respiratório são mediados pela liberação local de citocinas, como a IL-13 de células T e de células linfoides da imunidade inata. A transcrição do gene da mucina no epitélio brônquico e a produção de elastase por neutrófilos encontram-se aumentadas, como consequência da exposição à fumaça do tabaco. Pode haver a presença de infecção microbiana, entretanto ela exerce papel secundário, principalmente mantendo ativa a inflamação e exacerbando os sintomas.

Morfologia

Conforme visto em espécimes macroscópicos, o revestimento mucoso das vias aéreas maiores é, geralmente, **hiperêmico e edemaciado**, recoberto por uma camada de **secreções** mucinosas ou mucopurulentas. Os brônquios menores e os bronquíolos também podem conter secreções. O achado diagnóstico da bronquite crônica na traqueia e nos brônquios maiores é o **aumento do tamanho das glândulas mucossecretoras** (Fig. 13.9). A magnitude do aumento de tamanho é determinada pela razão entre a espessura da camada glandular submucosa e a da parede brônquica (o índice de Reid – normalmente 0,4). A mucosa brônquica frequentemente apresenta

******ebook converter DEMO Watermarks*******

quantidades variáveis de células inflamatórias, com predomínio de linfócitos e macrófagos, podendo, ocasionalmente, haver neutrófilos. A **bronquiolite crônica** (doença das vias aéreas menores), caracterizada por metaplasia das células caliciformes, tamponamento mucoso, inflamação e fibrose, também pode estar presente. Nos casos mais graves, é possível observar a completa obliteração da luz como consequência da fibrose **(*bronchiolitis obliterans*)**. O estreitamento da luz e a obstrução das vias aéreas ocorrem em função da fibrose submucosa. Alterações enfisematosas podem coexistir com frequência.

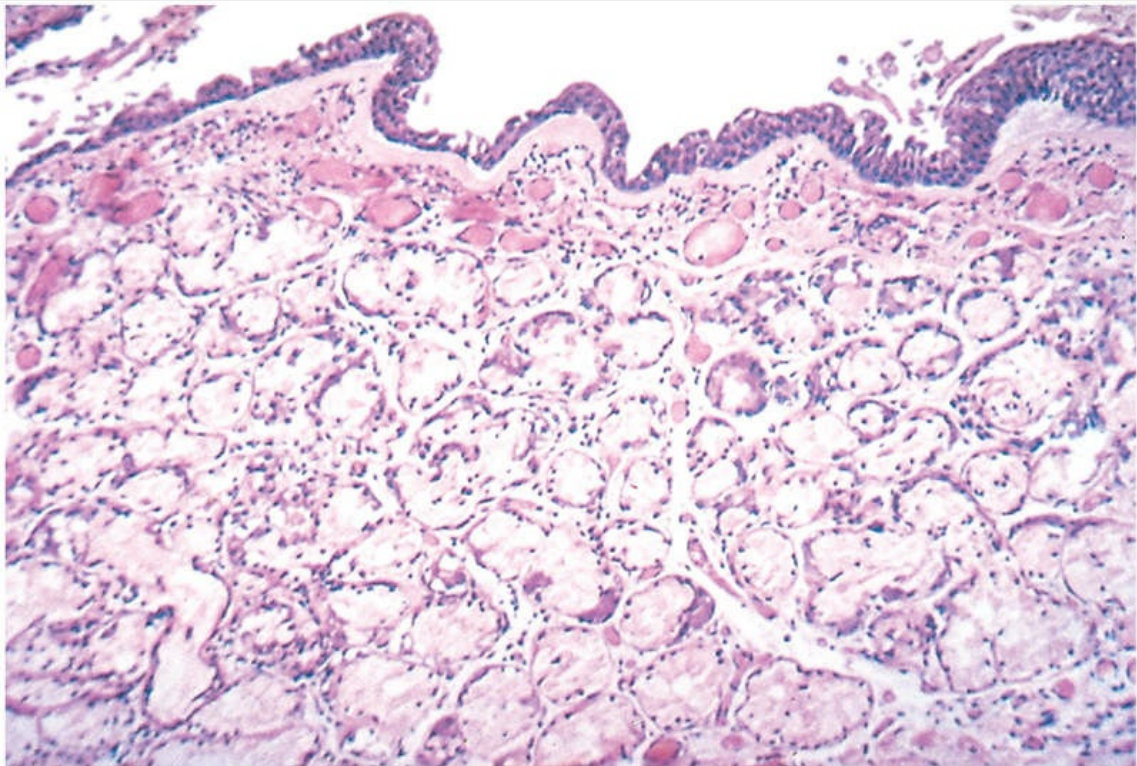



FIGURA 13.9 Bronquite crônica. A luz do brônquio está acima. Observe o marcante espessamento da camada de glândulas mucosas (aproximadamente o dobro do normal) e a metaplasia escamosa do epitélio pulmonar. (Da coleção de ensino do Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características Clínicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O curso da bronquite crônica é bastante variável. Em alguns pacientes, a tosse e o escarro persistem de maneira indefinida, sem disfunção ventilatória, ao passo que outros desenvolvem DPOC com obstrução significativa do fluxo de ar, marcada por hipercapnia, hipoxemia e cianose. Os pacientes com bronquite crônica e DPOC apresentam exacerbações frequentes, com progressão mais rápida da doença, e prognósticos mais sombrios do que aqueles que possuem somente enfisema. A doença progressiva caracteriza-se pelo desenvolvimento de hipertensão pulmonar, por vezes levando à insuficiência cardíaca (Cap. 11); infecções recorrentes; e, por fim, insuficiência respiratória.

Resumo

Bronquite crônica

- A bronquite crônica é definida pela tosse produtiva persistente por, pelo menos, 3 meses consecutivos, durante, pelo menos, 2 anos consecutivos.
- O tabagismo é o fator de risco subjacente mais importante; poluentes atmosféricos também podem contribuir.
- A obstrução crônica das vias aéreas é causada, em grande parte dos casos, por doença das vias aéreas menores (bronquiolite crônica) e por enfisema concomitante.
- O exame histológico demonstra aumento das glândulas mucossecretoras, metaplasia das células caliciformes e fibrose da parede bronquiolar.

Asma

A asma é um distúrbio inflamatório crônico das vias aéreas que causa episódios recorrentes de chiado, falta de ar, sensação de aperto no peito, e tosse, especialmente à noite e/ou nas primeiras horas da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

manhã. As características mais marcantes da asma são a obstrução intermitente e reversível das vias aéreas; inflamação crônica dos brônquios com eosinófilos; hipertrofia e hiperreatividade das células do músculo liso dos brônquios; e aumento na secreção mucosa. Por vezes, mesmo estímulos triviais são suficientes para desencadear ataques nos pacientes devido à hiper-reatividade das vias aéreas. Muitas células participam da resposta inflamatória, principalmente eosinófilos, mastócitos, macrófagos, linfócitos, neutrófilos e células epiteliais. Cabe ressaltar que a asma tem tido sua incidência aumentada no mundo ocidental nas últimas 4 décadas. Uma explicação para esta preocupante tendência é a *hipótese da higiene*, de acordo com a qual a falta de exposição a organismos infecciosos (e, possivelmente, a microrganismos não patogênicos também) no início da infância resulta em defeitos na tolerância imunológica, com a consequente hiperreatividade a estímulos imunológicos mais tarde na vida.

Patogenia

Os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da asma são a predisposição genética à hipersensibilidade tipo I (atopia), a inflamação aguda ou crônica das vias aéreas, e a hiperresponsividade brônquica a variados estímulos. A asma pode ser subclassificada em *atópica* (evidência de sensibilização a alérgeno) ou *não atópica*. Em ambos os tipos, os episódios de broncoespasmo podem ser desencadeados por diversas exposições, tais como infecções respiratórias (especialmente as virais), irritantes aéreos (p. ex., fumaça, vapores), ar frio, estresse e exercício. Também existem padrões variados de inflamação – eosinofílico (mais comum), neutrofílico, inflamatório misto e paucigranulocítico – que estão associados a diferentes etiologias, imunopatolologias e respostas ao tratamento.

A forma atópica clássica está associada à ativação excessiva da célula T auxiliar tipo 2 (T_H2). As citocinas produzidas pelas células T_H2 são responsáveis pela maioria das características da asma atópica; a IL-4 e a IL-13 estimulam a produção de IgE, a IL-5 ativa os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

eosinófilos e a IL-13 também estimula a produção de muco. A IgE recobre os mastócitos submucosos que, ao serem expostos ao alérgeno, liberam os conteúdos de seus grânulos e secretam citocinas e outros mediadores. Os mediadores derivados dos mastócitos produzem duas ondas de reação: fase inicial (imediata) e fase tardia (Fig. 13.10):

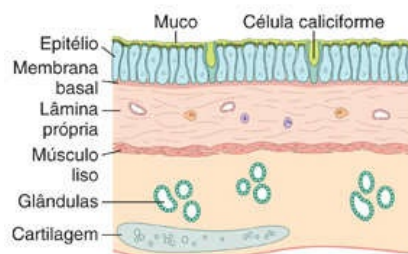
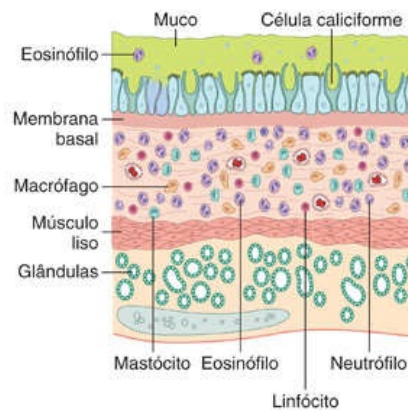
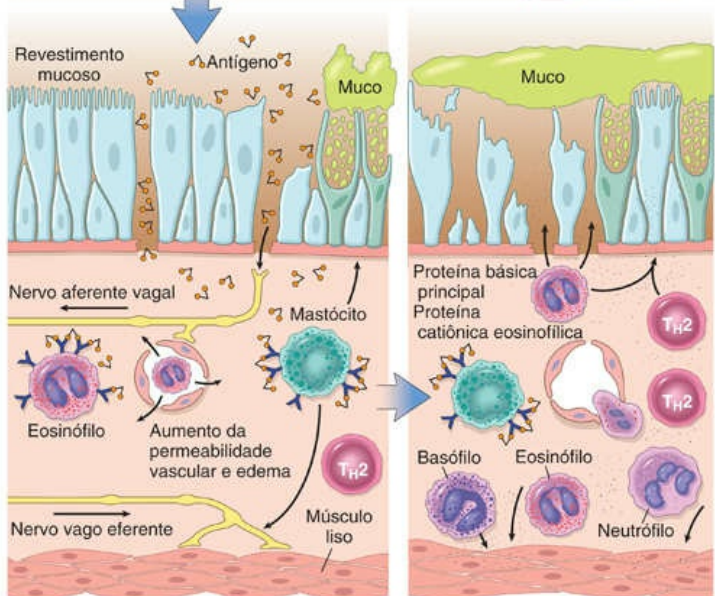
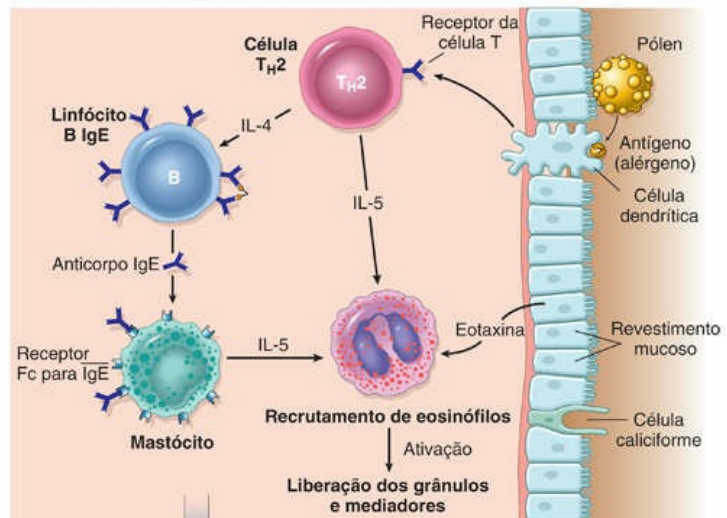
- A *reação de fase inicial* é marcada por broncoconstrição, aumento na produção de muco e vasodilatação. A broncoconstrição é desencadeada por mediadores liberados de mastócitos, incluindo-se histamina, prostaglandina D2 e leucotrienos LTC4, D4 e E4, e também por vias neurais reflexas.
- A *reação de fase tardia* possui natureza inflamatória. Mediadores inflamatórios estimulam células epiteliais a produzir quimiocinas (como a eotaxina, que é um potente quimioatraente e ativador de eosinófilos), que promovem o recrutamento de células T_H2, eosinófilos e outros leucócitos, ampliando, assim, a reação inflamatória iniciada pelas células imunológicas residentes.
- Episódios de inflamação recorrentes geram alterações estruturais na parede brônquica, que são referidas, de uma forma geral, como *remodelamento das vias aéreas*. Estas alterações incluem hipertrofia do músculo liso brônquico e das glândulas mucosas, e aumento da vascularização e do depósito de colágeno subepitelial, que podem ocorrer muitos anos antes do início dos sintomas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 13.10 (A e B) Comparação entre uma via aérea normal e uma via aérea acometida por asma. A via aérea asmática é marcada por: acúmulo de muco na luz brônquica em decorrência do aumento do número de células caliciformes mucossecretoras na mucosa e hipertrofia das glândulas submucosas; intensa inflamação crônica, devido ao recrutamento de eosinófilos, macrófagos e outras células inflamatórias; espessamento da membrana basal; e hiperplasia e hipertrofia das células da musculatura lisa. (C) Alérgenos (antígenos) inalados induzem uma resposta dominada por células T_H2, favorecendo a produção de IgE e o recrutamento de eosinófilos. (D) A reexposição ao antígeno (Ag) leva a uma resposta imediata, desencadeada pela ligação cruzada, induzida pelo Ag, da IgE aos receptores Fc nos mastócitos. Estas células liberam mediadores pré-formados, que induzem diretamente, ou por meio de reflexos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

neuronais, o broncoespasmo, aumento da permeabilidade vascular, produção de muco e recrutamento de leucócitos. (E) Os leucócitos recrutados para o sítio da reação (neutrófilos, eosinófilos e basófilos; linfócitos e monócitos) liberam mediadores adicionais, que iniciam a fase tardia da asma. Diversos fatores liberados pelos eosinófilos (p. ex., proteína básica principal, proteína catiônica eosinofílica) também ocasionam lesões no epitélio.

A asma tende a ocorrer em famílias, mas a participação da genética nesta doença é complexa. Estudos de associação genômica ampla identificaram diversas variantes genéticas relacionadas com o risco de asma, algumas em genes que codificam fatores como o receptor de IL-4, que estão claramente envolvidos com a patogenia da asma. Porém, a contribuição exata das variantes genéticas associadas à asma para o desenvolvimento da doença ainda não foi determinada.

Asma Atópica

Este é o tipo de asma mais comum e é um exemplo clássico de reação de hipersensibilidade tipo I mediada por IgE (Cap. 5). Geralmente se inicia na infância. Um histórico familiar positivo para atopia e/ou asma é comum e a manifestação dos ataques asmáticos é frequentemente precedida de rinite alérgica, urticária ou eczema. Os ataques podem ser desencadeados por algum alérgeno de poeira, pólen, pelos de animais, alimentos, ou por infecções. Um teste cutâneo com o antígeno causal resulta em uma reação imediata de pápula e eritema. A asma atópica também pode ser diagnosticada com base em testes sorológicos radioalergossorventes (RASTs), que identificam a presença de IgEs que reconhecem alérgeno específicos.

Asma Não Atópica

Os pacientes com as formas não atópicas de asma não apresentam evidência de sensibilização por alérgeno e os testes cutâneos geralmente são negativos. Um histórico familiar positivo para asma é menos comum. Os desencadeadores mais comuns são infecções respiratórias por viroses (p. ex., rinovírus, vírus da parainfluenza) e poluentes atmosféricos inalados (p. ex., dióxido de enxofre, ozônio, dióxido de nitrogênio). Acredita-se que a inflamação da mucosa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

respiratória induzida por vírus reduz o limiar dos receptores vagais subepiteliais aos agentes irritantes. Embora as relações ainda não estejam bem esclarecidas, os mediadores humorais e celulares finais da obstrução das vias aéreas (p. ex., eosinófilos) são comuns a ambas as variantes da asma, logo elas são tratadas da mesma forma.

Asma Induzida por Medicamentos

Diversos agentes farmacológicos provocam a asma, sendo que o ácido acetilsalicílico é o exemplo mais marcante. Os pacientes com sensibilidade ao ácido acetilsalicílico apresentam rinite recorrente, pólipos nasais, urticária e broncoespasmo. A patogenia exata ainda é desconhecida, porém provavelmente envolve algum tipo de anormalidade no metabolismo da prostaglandina com origem na inibição da cicloxigenase pelo ácido acetilsalicílico.

Asma Ocupacional

A asma ocupacional pode ser desencadeada por vapores (resinas epóxicas, plásticos), poeiras orgânicas e químicas (madeira, algodão, platina), gases (tolueno) e outros químicos. Os episódios de asma geralmente se desenvolvem após a exposição repetida ao(s) antígeno(s) que os incita(m).

Morfologia

As alterações morfológicas da asma foram descritas a partir de indivíduos que faleceram em decorrência de ataques asmáticos graves e prolongados (*status asmaticus*), e de espécimes de biópsias de mucosa de indivíduos submetidos a contato com alérgenos. Nos casos fatais, os pulmões encontram-se distendidos devido à retenção de ar (hiperinsuflação) e pode haver pequenas áreas de atelectasia. O achado mais marcante é a oclusão dos brônquios e bronquíolos por **tampões de muco** espessos e firmes, contendo espirais de epitélio descamado **(espirais de Curschmann)**. Também estão presentes numerosos eosinófilos e **cristais de Charcot-Leyden**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(cristaloides formados pela proteína galectina-10 dos eosinófilos). Outras alterações morfológicas características da asma (Fig. 13.10B), chamadas coletivamente remodelamento das vias aéreas, incluem:

- Espessamento da parede das vias aéreas.
- Fibrose sob a membrana basal (Fig. 13.11).
- Aumento da vascularização submucosa.
- Aumento do tamanho das glândulas submucosas e metaplasia das células caliciformes do epitélio das vias aéreas.
- Hipertrofia e/ou hiperplasia da musculatura brônquica.

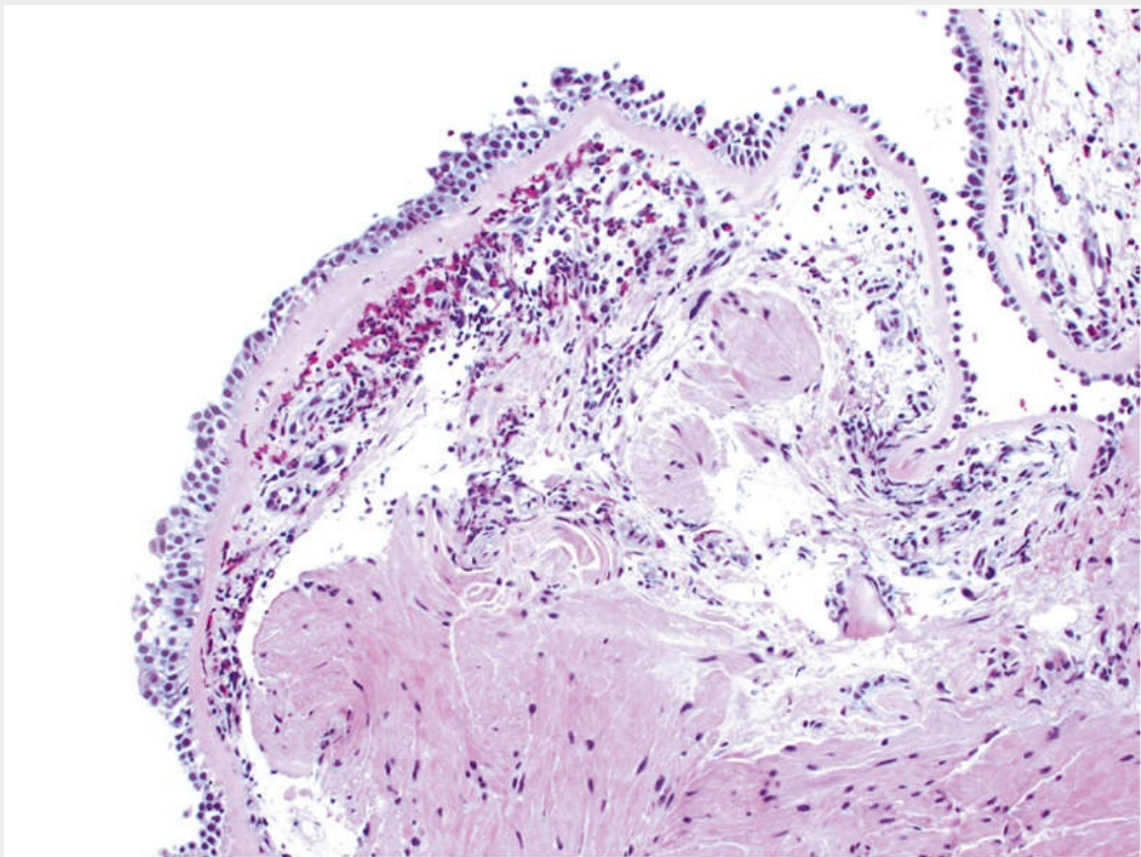



FIGURA 13.11 Espécime de biópsia brônquica proveniente de um paciente asmático exibindo fibrose sob a membrana basal, inflamação eosinofílica e hiperplasia da musculatura lisa.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

Um episódio de asma caracteriza-se por dispneia e chiado intensos, devido à broncoconstrição e ao tamponamento mucoso, levando à retenção de ar nos espaços aéreos distais, com hiperinsuflação progressiva dos pulmões. Em um caso típico, os ataques duram de uma a várias horas e cessam espontaneamente ou com tratamento. Os intervalos entre os episódios são, em geral, livres de dificuldades respiratórias significativas, porém sutis déficits persistentes podem ser detectados em testes de função pulmonar. Por vezes, pode ocorrer um grave paroxismo sem resposta à terapia que persiste durante dias ou até semanas *(status asmaticus)*. A hipercapnia, a acidose e a hipóxia grave associadas podem ser fatais, embora a maioria dos casos seja mais debilitante do que letal. As terapias-padrão incluem substâncias anti-inflamatórias, especificamente glicocorticoides e broncodilatadores, como medicamentos beta-adrenérgicos e inibidores de leucotrienos (lembrando que os leucotrienos são potentes broncoconstritores). Os agentes que bloqueiam mediadores imunológicos específicos, como a IL-4 e a IL-5, trazem benefícios modestos para alguns pacientes, porém não são amplamente eficazes, talvez em decorrência da heterogeneidade da doença. Outra abordagem denominada *termoplastia brônquica*, a qual envolve entrega controlada de energia térmica durante uma broncoscopia para reduzir a massa de musculatura lisa e a responsividade das vias aéreas, está sendo avaliada em pacientes com asma grave e de difícil controle.

Resumo

Asma

- A asma caracteriza-se pela broncoconstrição reversível causada pela hiperresponsividade das vias aéreas a variados estímulos.
- A asma atópica é causada mais frequentemente pela reação imunológica mediada por T_H2 e IgE a alérgenos ambientais e é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

caracterizada por reações de fase inicial (imediata) e de fase tardia. As citocinas de T_H2, IL-4, IL-5 e IL-13 são mediadores importantes. A inflamação não relacionada com T_H2 também desempenha funções que ainda estão sendo determinadas na asma atópica.
- Os desencadeadores da asma não atópica ainda não foram totalmente esclarecidos, entretanto incluem infecções virais e poluentes atmosféricos inalados, que são também gatilhos para a asma atópica.
- Os eosinófilos são células inflamatórias fundamentais encontradas em quase todos os subtipos de asma; os produtos eosinofílicos (como a proteína básica principal) são responsáveis pelas lesões às vias aéreas.
- O remodelamento das vias aéreas (espessamento sob a membrana basal e hipertrofia das glândulas brônquicas e da musculatura lisa) acrescenta um componente irreversível à doença obstrutiva.

Bronquiectasia

A bronquiectasia é a dilatação permanente dos brônquios e bronquíolos causada pela destruição da musculatura lisa e do tecido elástico de suporte; origina-se, tipicamente, de infecções crônicas necrosantes, ou está associada a elas. Não se trata de um distúrbio primário, visto que sempre ocorre secundariamente a uma infecção persistente ou a uma obstrução causada por diversas condições. A bronquiectasia gera um complexo de sintomas característico dominado por tosse e expectoração de quantidade abundante de escarro purulento. O diagnóstico depende do histórico e da comprovação radiográfica da dilatação brônquica. As condições que mais frequentemente predispõem à bronquiectasia são:

- *Obstrução brônquica.* As causas comuns são tumores, corpos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estranhos e a impactação de muco. Nestas condições, a bronquiectasia é restrita ao segmento pulmonar obstruído. A bronquiectasia também pode complicar a asma atópica e a bronquite crônica.

- *Condições congênitas ou hereditárias* – por exemplo:
    - *Fibrose cística,* onde há bronquiectasia grave e disseminada devido à presença de muco anormalmente viscoso e de infecções secundárias (Cap. 7).
    - *Estados de imunodeficiência,* particularmente deficiências de imunoglobulina, onde a bronquiectasia localizada ou difusa frequentemente se desenvolve em decorrência de infecções bacterianas recorrentes.
    - *Discinesia ciliar primária* (também denominada síndrome dos cílios imóveis). Trata-se de uma disfunção autossômica recessiva rara, que está frequentemente associada à bronquiectasia e à esterilidade em homens. É causada por anormalidades nos cílios que impedem a limpeza mucociliar das vias aéreas, e levam a infecções persistentes.
- *Pneumonia necrosane ou supurativa,* especialmente com microrganismos virulentos, tais como *Staphylococcus aureus* ou *Klebsiella* spp., predispõe os pacientes afetados ao desenvolvimento de bronquiectasia. A bronquiectasia pós-tuberculose permanece sendo uma importante causa de morbidade em áreas endêmicas.

Patogenia

Dois processos interligados contribuem na patogenia da bronquiectasia: obstrução e infecção crônica. Qualquer uma das duas pode ser a iniciadora. Por exemplo, a obstrução causada por um corpo estranho compromete a limpeza das secreções, gerando um substrato favorável para uma infecção sobreposta. O dano inflamatório

******ebook converter DEMO Watermarks*******

resultante na parede brônquica e o acúmulo de exsudato distendem as vias aéreas levando à dilatação irreversível. Por outro lado, uma infecção necrosante persistente dos brônquios ou bronquíolos pode levar a uma limpeza deficiente das secreções, com obstrução e inflamação, fibrose peribrônquica e tração dos brônquios, culminando novamente com a bronquiectasia plena.

Morfologia

A bronquiectasia geralmente afeta os lobos inferiores bilateralmente, especialmente nas passagens de ar mais verticais. Quando a origem é a partir de tumores ou aspiração de corpos estranhos, o envolvimento pode estar localizado de maneira precisa e restrita a um único segmento dos pulmões. Geralmente, o acometimento mais grave é dos brônquios e bronquíolos mais distais. **As vias aéreas podem estar dilatadas, atingindo até quatro vezes o seu diâmetro normal**, e podem ser vistas à macroscopia quase atingindo a superfície pleural (Fig. 13.12). Em contrapartida, nos pulmões normais, os bronquíolos não são vistos além de um ponto a 2 a 3 cm da pleura.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

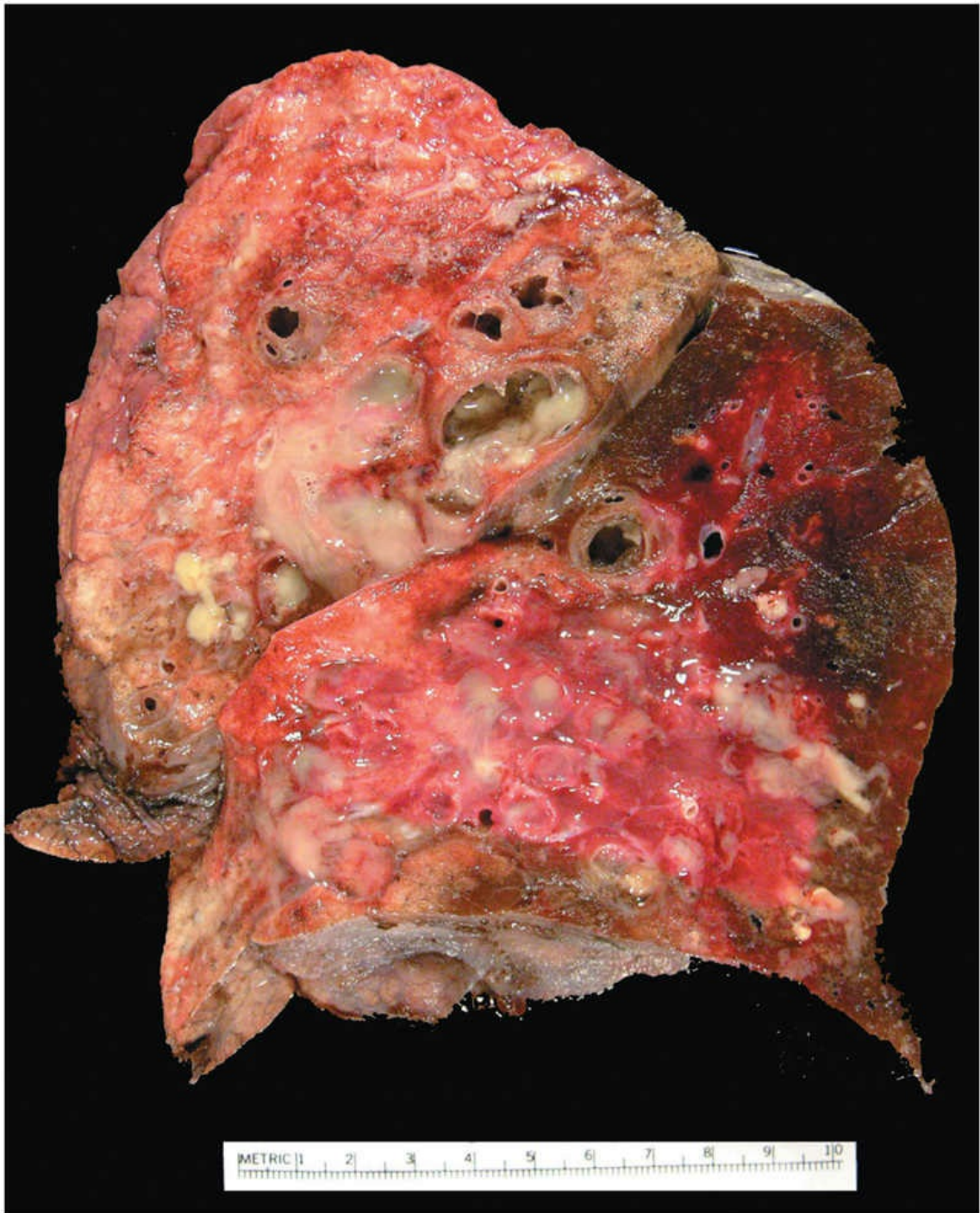



FIGURA 13.12 Bronquiectasia em um paciente com fibrose cística submetido a ressecção pulmonar para transplante. A superfície de corte mostra brônquios significativamente dilatados, preenchidos por muco purulento, que se estendem para as regiões subpleurais.

Os achados histológicos variam de acordo com a atividade e cronicidade da doença. Nos casos ativos e plenos, um exsudato

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inflamatório intenso agudo e crônico nas paredes dos brônquios e bronquíolos leva à descamação do epitélio de revestimento e a extensas áreas de ulceração. Uma flora mista é tipicamente observada na cultura do escarro. Os organismos usuais são estafilococos, estreptococos, pneumococos, organismos entéricos, bactérias anaeróbicas e microaerofílicas, e (especialmente em crianças) *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Quando ocorre o reparo, o epitélio de revestimento pode se regenerar por completo; no entanto, a lesão geralmente não consegue se reparar e a dilatação anormal e a cicatriz persistem. A fibrose das paredes brônquica e bronquiolar, e fibrose peribronquiolar se desenvolvem nos casos mais crônicos. Em algumas situações, a necrose destrói as paredes brônquica e bronquiolar com formação de uma cavidade de abscesso.

Características Clínicas

A bronquiectasia caracteriza-se por tosse grave e persistente, associada à expectoração de escarro mucopurulento e, por vezes, de odor fétido. Outros sinais e sintomas comuns são dispneia, rinossinusite e hemoptise. Os sintomas são, frequentemente, episódicos e precedidos de infecções do trato respiratório superior ou da introdução de novos agentes patogênicos. A bronquiectasia grave e disseminada pode levar a defeitos obstrutivos de ventilação significativos, com hipoxemia, hipercapnia, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*. Porém, com os tratamentos atuais, os prognósticos têm melhorado e as complicações mais graves da bronquiectasia, como abscesso cerebral, amiloidose (Cap. 5) e *cor pulmonale*, têm ocorrido com menos frequência do que no passado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças pulmonares intersticiais crônicas (restritivas e infiltrativas)

As doenças intersticiais crônicas são um grupo heterogêneo de distúrbios caracterizados por fibrose pulmonar bilateral, frequentemente com focos difusos, afetando principalmente as paredes alveolares (Fig. 13.1). Muitas das entidades deste grupo possuem causa e patogenia desconhecidas; algumas apresentam um componente intra-alveolar e um componente intersticial. As doenças pulmonares intersticiais crônicas são categorizadas de acordo com os achados clinicopatológicos e a histologia característica (Tabela 13.2). Porém, deve-se observar que existe uma sobreposição frequente das características histológicas entre as diferentes condições. Os achados histológicos em comum e a semelhança entre sinais clínicos, sintomas e alterações radiográficas e patofisiológicas justificam a inclusão dentro do mesmo grupo. O marco destes distúrbios é a redução da complacência (pulmões rígidos), a qual, por sua vez, requer aumento do esforço para respirar (dispneia). Além disso, as lesões ao epitélio alveolar e à vascularização intersticial geram anormalidades na razão ventilação-perfusão, levando à hipóxia. Radiografias de tórax demonstram pequenos nódulos, linhas irregulares ou "sombras em vidro fosco". Com a progressão, os pacientes podem desenvolver insuficiência respiratória, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (Cap. 11). Quando as doenças subjacentes estão avançadas, a etiologia pode ser difícil de ser determinada, visto que todas geram cicatrização difusa e destruição macroscópica do pulmão, referidas como *pulmão em estágio final* ou *em "favo de mel"*.

Tabela 13.2

Principais Categorias de Doença Pulmonar Intersticial Crônica

Fibrosante
Pneumonia intersticial usual (fibrose pulmonar idiopática)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pneumonia intersticial não específica
Pneumonia organizante criptogênica
Associada à doença vascular do colágeno
Pneumoconiose
Associada a terapias (medicamentos, radiação)

Granulomatosa

Sarcoidose
Pneumonia por hipersensibilidade

Eosinofílica

Síndrome de Loeffler
Relacionada com a alergia medicamentosa
Pneumonia eosinofílica crônica idiopática

Relacionada com o Tabagismo

Pneumonia intersticial descamativa
Bronquiolite respiratória

Doenças Fibrosantes

Fibrose Pulmonar Idiopática

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) refere-se a uma disfunção pulmonar de etiologia desconhecida caracterizada por fibrose intersticial bilateral progressiva e contendo focos. Devido à etiologia desconhecida, também é denominada *alveolite fibrosante criptogênica*. O sexo masculino é mais afetado que o feminino, trata-se de uma doença do envelhecimento e praticamente não ocorre antes dos 50 anos de idade. O padrão radiográfico e histológico é referido como *pneumonia intersticial usual (PIU)*, e é necessário para o diagnóstico de FPI. Cabe ressaltar que alterações patológicas pulmonares semelhantes podem estar presentes em entidades como asbestose, doenças vasculares do colágeno e outras. Portanto, a FPI é um diagnóstico de exclusão.

Patogenia

Acredita-se que a fibrose intersticial que caracteriza a FPI seja resultado de lesões repetidas e reparo defeituoso do epitélio alveolar, frequentemente em um indivíduo com predisposição genética (Fig. 13.13). A causa das lesões ainda é desconhecida, e uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

variedade de fontes já foram propostas, inclusive o refluxo gastroesofágico. Entretanto, somente uma pequena fração dos indivíduos que sofrem de refluxo ou que tenham sido expostos a outros fatores ambientais propostos desenvolvem a FPI; portanto, é provável que outros fatores desempenhem papel preponderante. Os indícios etiológicos mais claros provêm de estudos genéticos. Mutações em células de linhagem germinativa, que levam à perda da telomerase, estão associadas ao aumento do risco, sugerindo que a senescência celular contribui com um fenótipo profibrótico. A ligação com o envelhecimento celular também se alinha com a observação de que a FPI é um distúrbio de adultos mais velhos, raramente ocorrendo antes dos 55 anos de idade. Outras associações genéticas também apontam para o defeito primário residindo nas células epiteliais. Especificamente, aproximadamente 35% dos indivíduos afetados possuem uma variante genética no gene *MUC5B*, que altera a produção de mucina, ao passo que um menor número de pacientes afetados possui mutações de linhagem germinativa em genes de surfactantes. Estes genes são expressos apenas nas células epiteliais pulmonares, indicando que a ocorrência de anormalidades nas células epiteliais pode ser o fator iniciador primário da FPI. Foi proposto que o reparo anormal do epitélio em sítios de lesões e inflamação crônicas gera uma proliferação exuberante de fibroblastos ou miofibroblastos, levando aos focos fibroblásticos característicos. Embora os mecanismos relacionados com a fibrose ainda não tenham sido completamente esclarecidos, dados recentes apontam para uma ativação excessiva de fatores profibróticos, como o TGF-β.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Fatores ambientais:
Tabagismo
Exposição ocupacional
Outros irritantes, toxinas
Infecção viral

Epitélio sob risco:
Idade
Genética:
Mutações de telomerase
Mutações de surfactante
Variante MUC5B

Injúria/ativação epitelial persistente

Resposta imune inata e adaptativa

Fatores pró-fibrogênicos

Sinalização intracelular anormal

Proliferação, produção de colágeno

Fibrose

FIGURA 13.13 Mecanismos patogênicos propostos para a fibrose pulmonar idiopática. Veja o texto para mais detalhes.

Morfologia

Macroscopicamente, as superfícies pleurais do pulmão possuem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aspecto de pedras arredondadas em decorrência da retração das cicatrizes ao longo dos septos interlobulares. A superfície ao corte apresenta fibrose como áreas brancas e com aspecto emborrachado, ocorrendo principalmente no lobo inferior, nas regiões subpleurais e ao longo dos septos interlobulares. Histologicamente, o principal achado é a **fibrose intersticial com distribuição em focos** de intensidade variada (Fig. 13.14), que se agrava com o passar do tempo. As lesões mais iniciais demonstram proliferação fibroblástica exuberante **(focos fibroblásticos)** (Fig. 13.15). Com o tempo, estas áreas tornam-se mais colagenosas e menos celulares. A existência de lesões iniciais e tardias simultâneas é bastante comum. A fibrose densa causa o colapso das paredes alveolares e a formação de espaços císticos revestidos por pneumócitos tipo II hiperplásicos ou por epitélio bronquiolar **(fibrose em favos de mel)**. A inflamação intersticial é geralmente distribuída em focos e consiste em infiltrado principalmente linfocítico nos septos alveolares, e ocasionalmente pode conter plasmócitos, mastócitos e eosinófilos. Alterações secundárias de hipertensão pulmonar (fibrose da túnica íntima e espessamento da média das artérias pulmonares) estão comumente presentes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

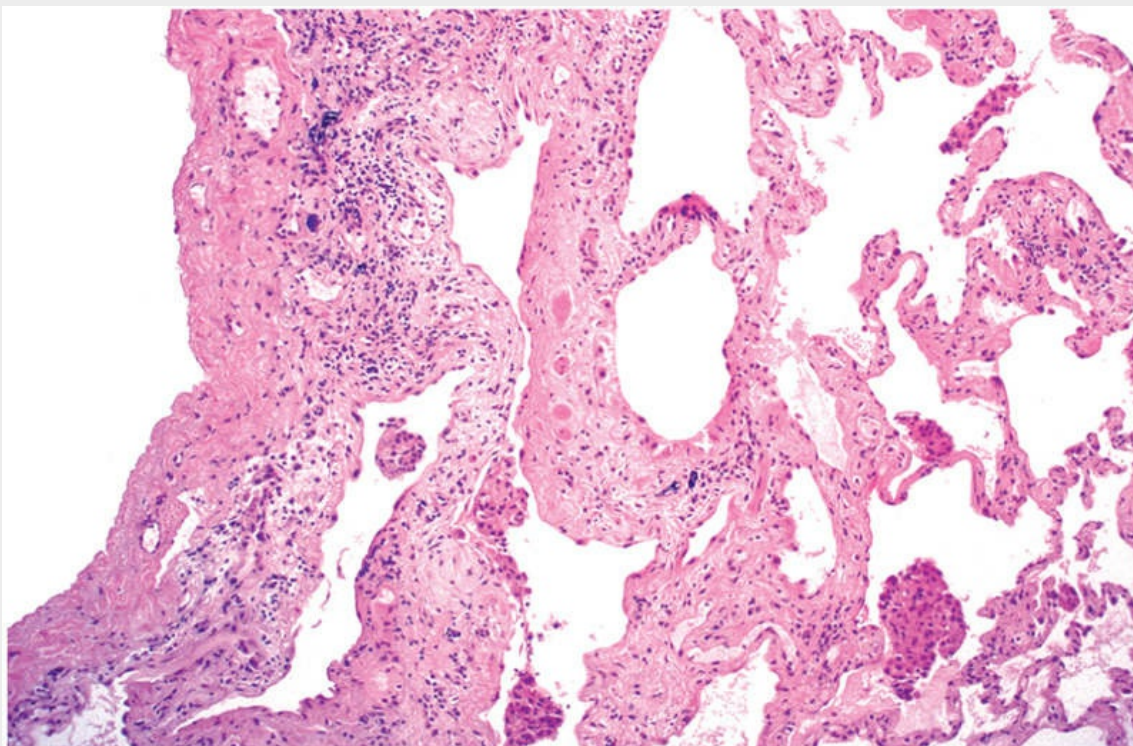



FIGURA 13.14 Pneumonia intersticial usual. A fibrose, que apresenta variação de intensidade, está mais pronunciada na região subpleural.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

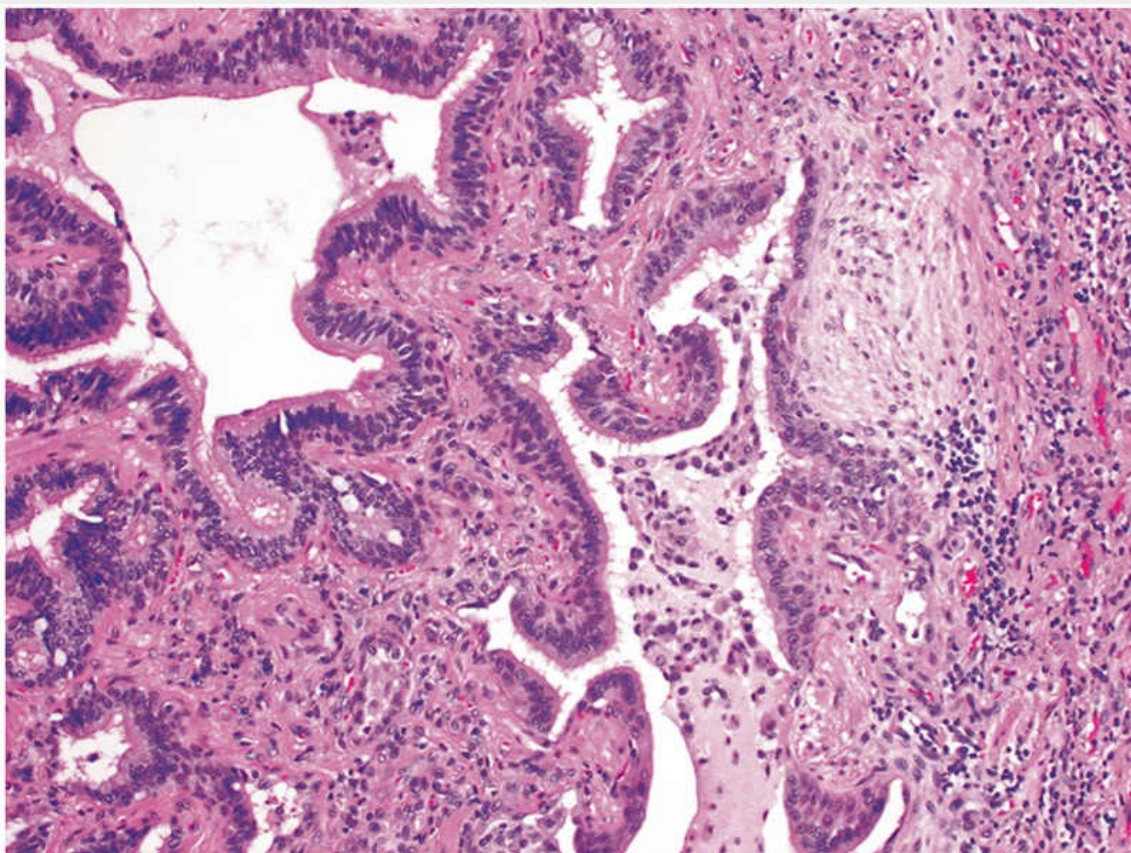



FIGURA 13.15 Pneumonia intersticial usual. Observa-se foco fibroblástico com fibras dispostas paralelamente à superfície, e matriz extracelular mixoide azulada. Note a presença de aspecto de favos de mel à esquerda.

Características Clínicas

A FPI geralmente se apresenta com um início gradual de tosse não produtiva e dispneia progressiva. O exame físico revela crepitações pulmonares "secas" ou "semelhantes a velcro" durante a inspiração, na maioria dos pacientes. Nos estágios mais avançados, a doença pode se apresentar com cianose, *cor pulmonale* e edema periférico. Os achados clínicos e radiográficos característicos (fibrose subpleural e basilar, anormalidades reticulares e "favos de mel") são geralmente diagnósticos. Terapias anti-inflamatórias mostraram-se pouco eficazes, o que está de acordo com a ideia de que a inflamação possui uma importância patogênica secundária. Por outro lado, terapias antifibróticas, tais como nintedanib, que é um inibidor da tirosina

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cinase, e pirfenidona, que é um inibidor de TGF-β, produziram resultados positivos nos testes clínicos, e agora estão aprovados para o uso em pacientes com FPI. O prognóstico geral, no entanto, permanece sombrio; a sobrevivência é de apenas 3 a 5 anos, e o tratamento definitivo é somente o transplante de pulmão.

Outras Doenças Fibrosantes

O diagnóstico diferencial da FPI deve considerar outras doenças pulmonares raras associadas à fibrose, e muitas delas merecem ser brevemente mencionadas. Uma é a *pneumonia intersticial não específica (PINE)*. A PINE é uma doença pulmonar intersticial crônica bilateral, com etiologia desconhecida e que, apesar do nome, possui características radiográficas, histológicas e clínicas distintas, incluindo-se uma associação frequente a distúrbios vasculares de colágeno, como a artrite reumatoide. É importante que se reconheça a PINE, visto que esta apresenta prognóstico muito melhor do que o da FPI. Caracteriza-se por inflamação crônica intersticial leve a moderada e/ou fibrose com distribuição em focos de maneira uniforme nas áreas envolvidas. Outra entidade incomum associada à fibrose é a *pneumonia criptogênica em organização*. Apresenta-se com tosse e dispneia, e as radiografias torácicas demonstram áreas focais subpleurais ou peribrônquicas de consolidação de espaço aéreo, com origem a partir de tampões intra-alveolares de tecido conjuntivo frouxo. Embora alguns pacientes recuperem-se espontaneamente, a maioria requer tratamento, que é realizado especialmente com esteroides orais. No diagnóstico diferencial dos distúrbios pulmonares fibrosantes, também estão incluídas diversas entidades reumatológicas, tais como esclerose sistêmica, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, que podem sofrer complicações pela fibrose pulmonar difusa.

Resumo

Doenças pulmonares intersticiais crônicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A fibrose intersticial difusa do pulmão origina doenças pulmonares restritivas caracterizadas pelas reduções da complacência pulmonar e da capacidade vital forçada (CVF). A razão entre VEF e CVF está normal.
- As doenças que causam fibrose intersticial difusa são heterogêneas. O fator patogênico que as une é a presença de lesões nos alvéolos, levando à ativação de macrófagos e à liberação de citocinas fibrogênicas, como o TGF-β.
- A fibrose pulmonar idiopática é prototípica das doenças pulmonares restritivas. Caracteriza-se por fibrose intersticial distribuída em focos, formação de espaços císticos (pulmão em favos de mel) e focos fibroblásticos. Este padrão histológico é conhecido como pneumonia intersticial usual (PIU).

Pneumoconioses

O termo *pneumoconiose* foi originalmente proposto para descrever distúrbios pulmonares causados pela inalação de poeira de minerais. Desde então, o termo foi ampliado, de forma a incluir as doenças induzidas por partículas orgânicas e inorgânicas, e alguns especialistas também consideram doenças pulmonares induzidas por vapores químicos. As pneumoconioses por poeira mineral – cujos três tipos mais comuns são causados pela inalação de partículas de carvão, sílica e asbesto – geralmente se originam a partir da exposição ocupacional. O asbesto é a exceção, visto que o risco aumentado para o câncer por este mineral se estende aos membros da família dos indivíduos que trabalham com asbesto, e também a indivíduos expostos fora do local de trabalho. A Tabela 13.3 indica as condições patológicas associadas a cada partícula mineral e as principais indústrias onde a exposição a elas pode levar à doença.

Tabela 13.3

Doença Pulmonar Induzida por Partículas Minerais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Agente	Doença	Exposição
Partículas de carvão	Pneumoconiose simples do trabalhador de carvão: máculas e nódulos Pneumoconiose complicada do trabalhador de carvão: FMP	Mineração de carvão
Sílica	Silicose	Jateamento de areia, exploração de pedreiras, corte de pedras, trabalho em fundição, cerâmica
Asbesto	Asbestose, efusões pleurais, placas pleurais ou fibrose difusa; mesotelioma; carcinoma de pulmão e laringe	Mineração, fresagem e fabricação de minério e materiais; instalação e remoção de isolamento

FMP, Fibrose maciça progressiva.

Patogenia

A reação do pulmão a poeiras minerais depende de inúmeras variáveis, como tamanho, formato, solubilidade e reatividade das partículas. Por exemplo, partículas com mais de 5 μm a 10 μm dificilmente alcançarão as vias aéreas distais, ao passo que aquelas com menos de 0,5 μm movem-se para dentro e para fora dos alvéolos, frequentemente sem causar deposição ou lesão substancial. Já as partículas entre 1 a 5 μm de diâmetro são as mais perigosas, visto que elas se alojam na bifurcação das vias aéreas distais. A poeira de carvão é relativamente inerte, sendo necessária a deposição de grandes quantidades nos pulmões para que a doença pulmonar se torne clinicamente detectável. A sílica, o asbesto e o berílio são mais reativos que a poeira de carvão, gerando reações fibróticas em concentrações mais baixas. A maior parte da poeira inalada é retida na camada mucosa e rapidamente removida do pulmão pelo movimento ciliar. Porém, algumas partículas tornam-se impactadas nas bifurcações dos ductos alveolares, onde macrófagos se acumulam e as englobam.

O macrófago dos alvéolos pulmonares é um elemento celular crucial para o início e a perpetuação da inflamação, das lesões pulmonares e da fibrose. Após a fagocitose pelos macrófagos, muitas partículas ativam o inflamassomo e induzem a produção da citocina pró-inflamatória IL-1, além da liberação de outros fatores, que iniciam uma resposta inflamatória que leva à proliferação de fibroblastos e à deposição de colágeno. Algumas das partículas inaladas podem alcançar o sistema linfático através da drenagem direta, ou então dentro de macrófagos em migração. Inicia-se, assim, uma resposta imune a componentes das partículas e/ou proteínas próprias que são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

modificadas pelas partículas, gerando amplificação e extensão da reação local. O tabagismo piora os efeitos de todas as poeiras minerais, especialmente os relacionados com o asbesto.

Pneumoconiose de Trabalhadores do Carvão

A redução mundial de poeira das minas de carvão diminuiu significativamente a incidência da doença induzida por poeira de carvão. O espectro dos achados pulmonares nos trabalhadores de minas de carvão é amplo, variando desde a *antracose assintomática*, em que há depósito de pigmento, sem reação celular detectável; passando pela *pneumoconiose dos trabalhadores do carvão (PTC) simples,* onde há acúmulo de macrófagos, entretanto com pouca ou nenhuma disfunção pulmonar; até a *PTC complicada* ou *fibrose maciça progressiva (FMP)*, em que há intensa fibrose, com comprometimento da função pulmonar (Tabela 13.3). Embora as estatísticas variem, parece que menos de 10% dos casos de PTC simples progridem para a FMP. Cabe ressaltar que a FMP é um termo genérico, que se aplica a uma reação fibrosante confluente nos pulmões; pode ser uma complicação de qualquer uma das pneumoconioses aqui discutidas.

Apesar de o carvão ser composto principalmente de carbono, a poeira das minas de carvão contém uma variedade de metais residuais, minerais inorgânicos e sílica cristalina. A razão entre o carbono e os químicos e minerais contaminantes (“índice de carvão”) é maior no carvão antracito que no betuminoso; e, em geral, a mineração de antracito foi associada a um maior risco para PTC.

Morfologia

A **antracose pulmonar** é a lesão pulmonar induzida pelo carvão mais inócua que acomete os mineradores de carvão, sendo frequentemente observada também em residentes de centros urbanos e em tabagistas. O pigmento de carvão é inalado e englobado por macrófagos alveolares ou intersticiais, os quais, então, acumulam-se no tecido conjuntivo ao longo do sistema

******ebook converter DEMO Watermarks*******

linfático pulmonar e pleural, e nos linfonodos de drenagem.

A **PTC simples** caracteriza-se pela presença de **máculas de carvão** e de **nódulos de carvão** maiores. A mácula de carvão consiste em macrófagos contendo poeira e pequenas quantidades de fibras colágenas organizadas em uma delicada rede. Embora estas lesões estejam distribuídas por todo o pulmão, os lobos superiores e as regiões superiores dos lobos inferiores são mais envolvidas. Com o passar do tempo, pode ocorrer **enfisema centrolobular**. O enfisema funcionalmente significativo é mais comum no Reino Unido e na Europa, provavelmente devido aos maiores índices de carvão em comparação com os Estados Unidos.

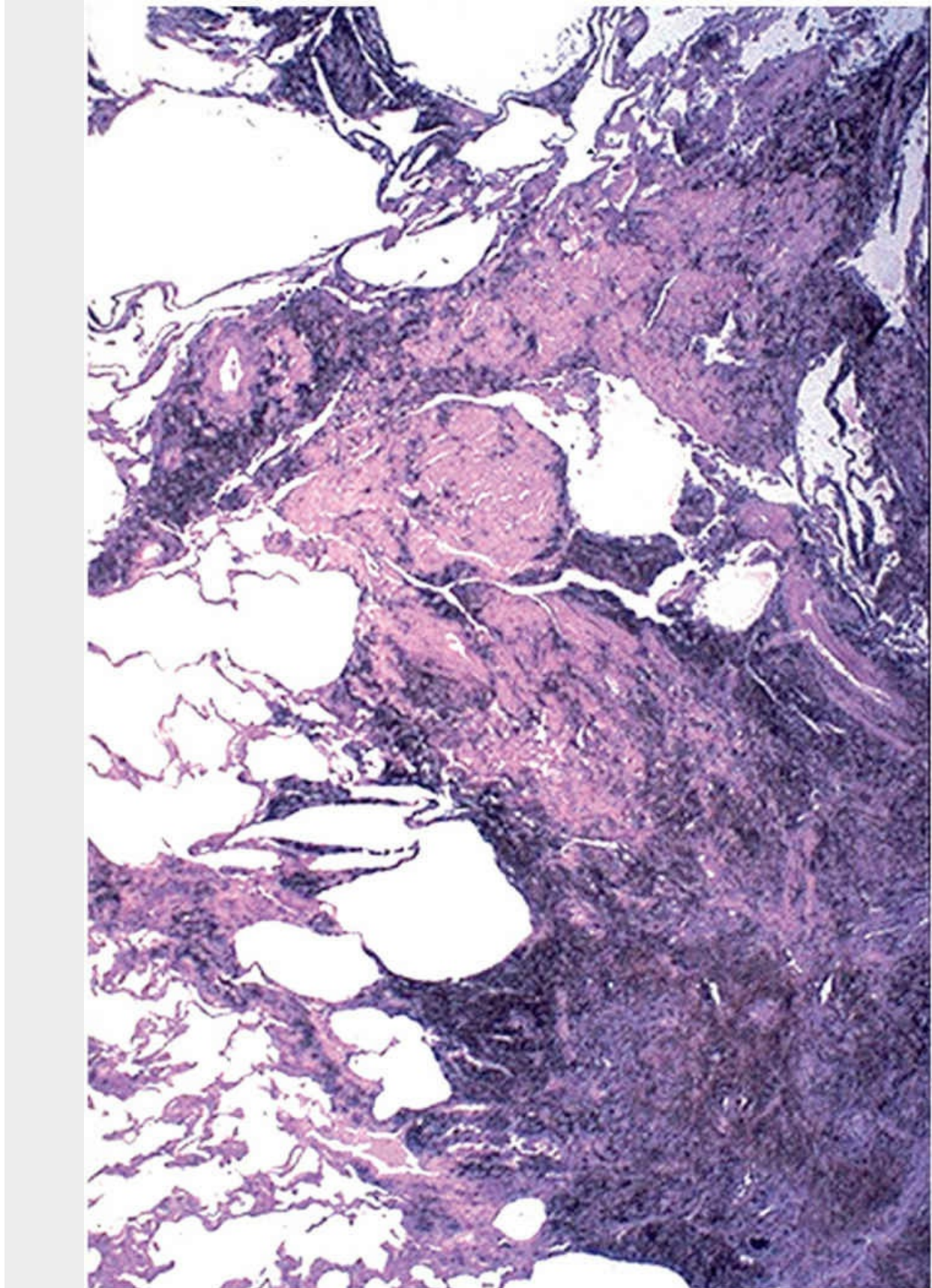
A **PTC complicada (FMP)** ocorre num contexto de PTC simples pela coalescência dos nódulos de carvão e geralmente se desenvolve ao longo de muitos anos. Caracteriza-se pela presença de múltiplas cicatrizes enegrecidas medindo mais de 2 cm, podendo, ocasionalmente, atingir 10 cm no maior diâmetro, são compostas de colágeno denso e pigmento (Fig. 13.16).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 13.16 Fibrose progressiva maciça em um trabalhador de carvão. Uma grande quantidade de pigmento enegrecido está associada à fibrose. (De Klatt EC: Robbins and Cotran atlas of pathology, ed 2, Elsevier, Filadélfia, p 121.)

Características Clínicas

A PTC é, geralmente, uma doença benigna, que produz pouco decréscimo na função pulmonar. Já nos indivíduos com FMP, pode haver disfunção pulmonar progressiva, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*. A progressão de PTC para FMP foi associada a inúmeras variáveis, como maiores níveis de exposição à poeira de carvão e carga total de poeira. Infelizmente, uma vez estabelecida a FMP, há uma tendência à progressão, mesmo na ausência de novas exposições. Após levar em consideração os riscos relacionados com o fumo, não há maiores frequências de carcinoma de pulmão em mineradores de carvão, o que distingue a PTC das exposições à sílica e ao asbesto (discutidas a seguir).

Silicose

A silicose é, atualmente, a doença ocupacional crônica mais prevalente no mundo. É causada pela inalação de sílica cristalina, principalmente em ambientes de trabalho. Os trabalhadores envolvidos com jateamento de areia e mineração de rochas duras possuem os riscos mais altos. A sílica ocorre nas formas cristalina e amorfa, entretanto as formas cristalinas (incluindo-se quartzo, cristobalita e tridimita) são, de longe, as mais tóxicas e fibrogênicas. Destas, o quartzo é o mais frequentemente relacionado com a silicose. Após a inalação, as partículas interagem com as células epiteliais e com os macrófagos. As partículas de sílica ingeridas causam a ativação do inflamassomo e a subsequente liberação de mediadores inflamatórios pelos macrófagos pulmonares, incluindo-se IL-1, TNF, fibronectina, mediadores lipídicos, radicais livres derivados de oxigênio e citocinas fibrogênicas. Quando a sílica está misturada com outros minerais, o efeito fibrogênico é reduzido. Felizmente, esta é a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

situação mais comum, visto que o quartzo é raramente puro nos ambientes de trabalho. Portanto, mineradores de minério de hematita contendo ferro, por exemplo, podem possuir quartzo abundante em seus pulmões, apresentando, contudo, doença pulmonar relativamente branda, devido ao efeito protetor da hematita.

Morfologia

Os **nódulos silicóticos**, em seus estágios iniciais, são nódulos muito pequenos, difíceis de serem palpados, discretos e de coloração variando de pálida a preta (caso haja presença de carvão) nas regiões superiores dos pulmões (Fig. 13.17). Microscopicamente, o nódulo silicótico apresenta **fibras colágenas hialinizadas arranjadas concentricamente**, ao redor de um centro amorfo. A aparência espiralada das fibras colágenas é significativamente característica da silicose (Fig. 13.18). O exame dos nódulos por **microscopia polarizada revela partículas de sílica fracamente birrefringentes**, principalmente no centro dos nódulos. Conforme a doença evolui, nódulos individuais podem coalescer, formando cicatrizes colagenosas endurecidas, com eventual progressão para FMP. O parênquima do pulmão pode ser comprimido ou estendido em excesso, e pode-se desenvolver e um padrão de favos de mel. Lesões fibróticas também podem ocorrer em linfonodos hilares e na pleura.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 13.17 Silicose avançada, observada no corte transversal

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de um pulmão. A cicatrização contraiu o lobo superior, resultando em uma pequena massa escura *(seta)*. Observe o denso espessamento pleural. (Cortesia do Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

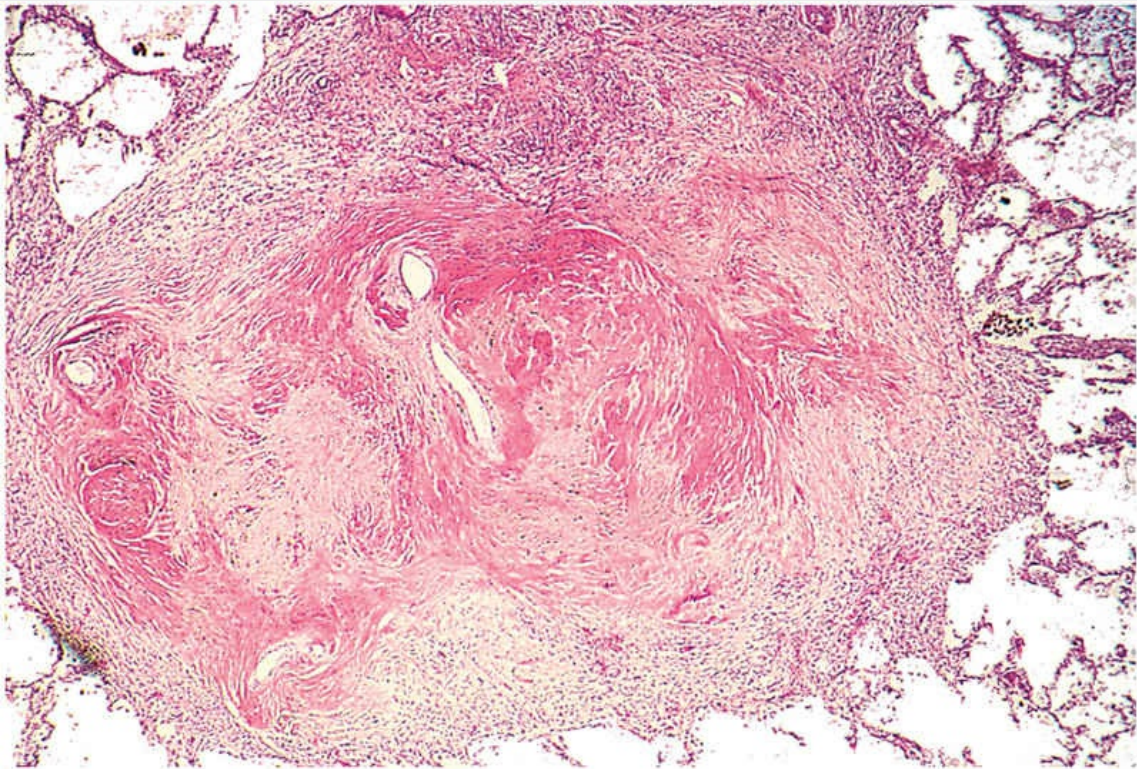



FIGURA 13.18 Nódulos silicóticos colagenosos coalescentes. (Cortesia do Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Características Clínicas

A silicose é geralmente detectada em trabalhadores assintomáticos em radiografias torácicas de rotina, as quais mostram, tipicamente, discretos nódulos nas porções superiores dos pulmões. A maioria dos pacientes não desenvolve falta de ar até atingir os estágios mais avançados da doença, após a instalação da FMP. Muitos pacientes com FMP desenvolvem hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* como resultado da vasoconstrição induzida pela hipóxia, e da destruição do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

parênquima. A doença progride lentamente e, com frequência, compromete a função pulmonar a tal ponto que a atividade física se torna extremamente limitada. A silicose está associada a uma suscetibilidade aumentada para a tuberculose. Postula-se que a silicose deprima a imunidade mediada por células, de forma que a sílica cristalina pode inibir a capacidade dos macrófagos pulmonares de eliminarem micobactérias fagocitadas. Os nódulos de silicotuberculose frequentemente contêm uma zona central caseosa. A relação entre a sílica e o câncer de pulmão ainda não foi esclarecida, entretanto a maioria dos estudos sugere que a exposição à sílica está associada a um risco aumentado.

Asbestose e Doenças Relacionadas com o Asbesto

O asbesto é uma família de silicatos hidratados cristalinos com geometria fibrosa. De acordo com estudos epidemiológicos, a exposição ocupacional ao asbesto está ligada a (1) fibrose intersticial do parênquima *(asbestose)*; (2) placas fibrosas localizadas ou, raramente, fibrose difusa na pleura; (3) efusões pleurais; (4) carcinoma de pulmão; (5) mesotelioma peritoneal e pleural maligno; e (6) carcinoma de laringe. O aumento na incidência de cânceres relacionados com o asbesto em membros de famílias de trabalhadores de asbesto alertou o público geral para os potenciais riscos do asbesto no ambiente.

Patogenia

Assim como ocorre com os cristais de sílica, uma vez fagocitadas pelos macrófagos, as fibras de asbesto ativam o inflamassomo e danificam as membranas fagolisossômicas, e estimulam a liberação de fatores pró-inflamatórios e mediadores fibrogênicos. Além das reações pulmonares celulares e fibróticas, o asbesto provavelmente também atua tanto como iniciador quanto como promotor tumoral. Alguns dos efeitos oncogênicos do asbesto no mesotélio são mediados por radicais livres reativos gerados pelas fibras de asbesto, que se localizam preferencialmente no pulmão distal, próximo à camada mesotelial. Porém, químicos potencialmente tóxicos adsorvidos nas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fibras de asbesto também contribuem, indubitavelmente, na patogenicidade das fibras. Por exemplo, a adsorção de carcinógenos presentes na fumaça do tabaco pelas fibras de asbesto pode ser a base para a marcante sinergia entre o tabagismo e o desenvolvimento de carcinoma de pulmão nos trabalhadores de asbesto.

Morfologia

A asbestose caracteriza-se por uma **fibrose pulmonar intersticial difusa**, marcada pela presença de **corpos de asbesto**, que são visualizados como bastões fusiformes dourado-acastanhados, com um centro translúcido. Eles consistem em fibras de asbesto recobertas por material proteináceo contendo ferro (Fig. 13.19). Os corpos de asbesto aparentemente se formam quando macrófagos tentam fagocitar as fibras de asbesto; a "crosta" de ferro é derivada da ferritina do fagócito.

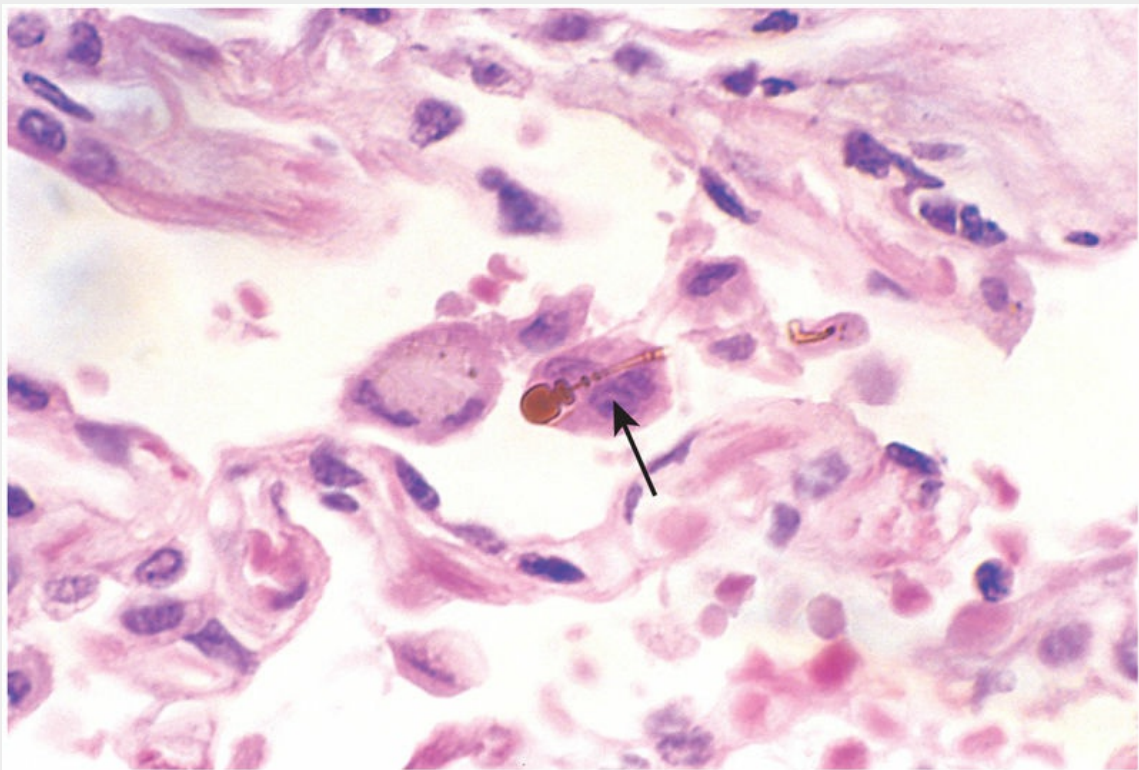



FIGURA 13.19 Detalhe de um corpo de asbesto em grande

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aumento, revelando os típicos aspectos de contas e extremidades globosas *(seta)*.

Em contraste com a PTC e a silicose, a asbestose se inicia nos lobos inferiores e subpleuralmente, disseminando-se para os lobos médio e superior dos pulmões, conforme a fibrose progride. A contração do tecido fibroso distorce a arquitetura normal, gerando um aumento dos espaços aéreos no interior de paredes fibrosas espessas; eventualmente, as regiões afetadas adquirem aspecto de favos de mel. Simultaneamente desenvolve-se fibrose na pleura visceral, causando adesões entre os pulmões e a parede torácica. A cicatrização pode envolver e estreitar as artérias e arteríolas pulmonares, causando hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.

As **placas pleurais** são a manifestação mais comum da exposição ao asbesto, e caracterizam-se como placas bem-circunscritas de colágeno denso (Fig. 13.20) geralmente contendo cálcio. Desenvolvem-se frequentemente nos aspectos anterior e posterolateral da **pleura parietal** e sobre os domos do diafragma. Menos frequentemente, a exposição ao asbesto pode induzir a efusão pleural ou a fibrose pleural difusa.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

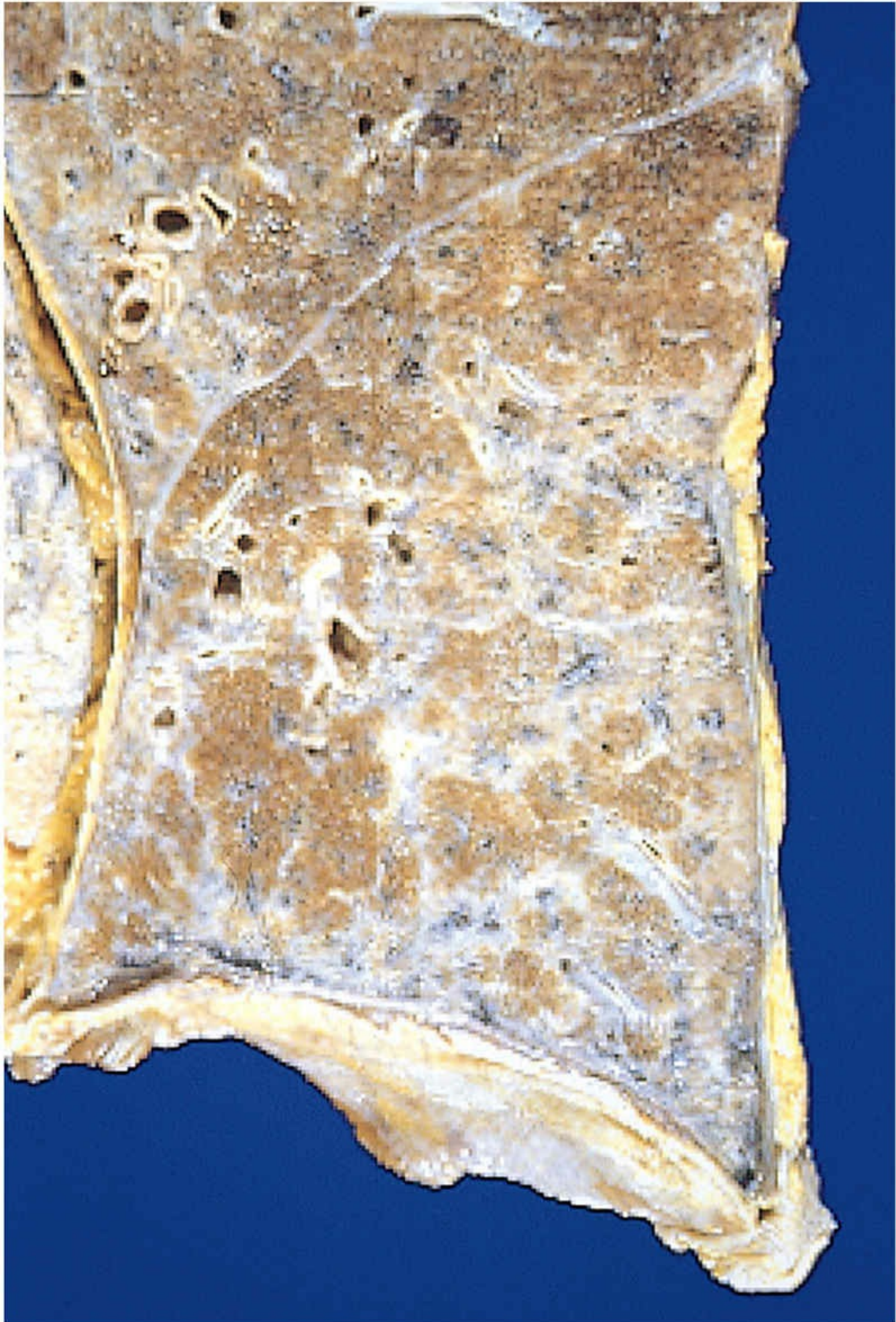



FIGURA 13.20 Asbestose. Espessamento marcante da pleura

******ebook converter DEMO Watermarks*******

visceral recobrindo as superfícies laterais e diafragmáticas pulmonares. Observe também a fibrose intersticial grave afetando o lobo inferior do pulmão de forma difusa.

Características Clínicas

Os achados clínicos da asbestose são indistinguíveis daqueles de qualquer outra doença pulmonar intersticial crônica. De 10 a 20 anos após a exposição, surge uma dispneia que se agrava progressivamente. Esta é geralmente acompanhada por tosse e produção de escarro. A doença pode permanecer estática ou progredir para insuficiência cardíaca congestiva, *cor pulmonale* e morte. As placas pleurais são frequentemente assintomáticas, e são detectadas em radiografias como densidades circunscritas.

Tanto o carcinoma de pulmão quanto o mesotelioma maligno podem se desenvolver em trabalhadores expostos ao asbesto. O risco para o desenvolvimento de carcinoma de pulmão é cerca de cinco vezes maior para estes trabalhadores; o risco relativo para mesotelioma, que é normalmente um tumor bastante raro (2-17 casos a cada 1 milhão de indivíduos), é mais de 1.000 vezes maior. O tabagismo concomitante aumenta significativamente o risco para carcinoma de pulmão, mas não para mesotelioma. O câncer de pulmão ou pleural associado ao asbesto apresenta um prognóstico especialmente ruim.

Resumo

Pneumoconioses

- As pneumoconioses englobam um grupo de doenças fibrosantes crônicas do pulmão que resultam da exposição a partículas orgânicas ou inorgânicas, mais comumente poeira mineral.
- Os macrófagos alveolares pulmonares desempenham um papel

******ebook converter DEMO Watermarks*******

central na patogenia da lesão pulmonar, devido à promoção da inflamação, e à produção de espécies reativas de oxigênio e de citocinas fibrogênicas.

- A doença induzida pela poeira de carvão varia desde a antracose assintomática, passando pela pneumoconiose simples do trabalhador de carvão (máculas ou nódulos de carvão e enfisema centrolobular), até a fibrose maciça progressiva (FMP) que se manifesta pelo aumento da disfunção pulmonar, da hipertensão pulmonar e pelo *cor pulmonale*.
- A silicose é a pneumoconiose mais comum do mundo, sendo a sílica cristalina (p. ex., quartzo) o principal agente.
- As manifestações da silicose variam desde nódulos silicóticos até a FMP; os indivíduos com silicose também possuem maior suscetibilidade à tuberculose. A relação entre a exposição à sílica e o câncer de pulmão subsequente permanece controversa.
- A exposição ao asbesto está ligada a seis processos patológicos: (1) fibrose intersticial do parênquima (asbestose); (2) placas fibrosas localizadas ou, raramente, fibrose pleural difusa; (3) efusões pleurais; (4) câncer de pulmão; (5) mesotelioma peritoneal e pleural maligno; e (6) câncer de laringe.
- O tabagismo aumenta os riscos para o câncer de pulmão no contexto de exposição ao asbesto; além disso, membros das famílias de trabalhadores expostos ao asbesto apresentam risco aumentado para o câncer.

Doença Pulmonar Induzida por Medicamentos ou Radiação

Os medicamentos podem causar diversas alterações agudas e crônicas na estrutura e na função respiratórias. Por exemplo, a *bleomicina*, um agente anticancerígeno, causa pneumonite e fibrose intersticial em decorrência de sua toxicidade direta, e do estímulo ao influxo de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células inflamatórias para os alvéolos. A *amiodarona*, que é um agente antiarrítmico, também está associada ao risco de desenvolvimento de pneumonite e fibrose. A *pneumonite por radiação* é uma complicação bem- conhecida da irradiação de tumores pulmonares e torácicos. A *pneumonite aguda por radiação*, que ocorre tipicamente de 1 a 6 meses após a terapia em até 20% dos pacientes, manifesta-se por febre, dispneia desproporcional ao volume de pulmão irradiado, efusão pleural e infiltrados pulmonares no leito pulmonar irradiado. Estes sinais e sintomas podem se resolver com terapia com corticosteroides, ou podem progredir para *pneumonite crônica por radiação*, que está associada à fibrose pulmonar.

Doenças Granulomatosas

Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença multissistêmica, de etiologia ainda desconhecida, caracterizada pela inflamação granulomatosa não caseosa em diversos tecidos e órgãos. Ela é discutida aqui, pois uma de suas apresentações é uma doença pulmonar restritiva. Outras doenças, como infecções por micobactérias ou fungos e a beriliose, também produzem eventualmente granulomas não caseosos; portanto, o diagnóstico histológico da sarcoidose é de exclusão. Embora a sarcoidose possa se manifestar através de muitas maneiras diferentes, na maioria dos casos a linfadenopatia hilar bilateral ou o envolvimento pulmonar (ou ambos), visível nas radiografias torácicas, é o principal achado no início da doença. O envolvimento ocular e cutâneo ocorre em cerca de 25% dos casos, e qualquer um dos dois pode ser a apresentação inicial da doença.

Epidemiologia

A sarcoidose ocorre em todo o mundo, afetando ambos os gêneros, todas as etnias e todos os grupos etários. Entretanto, há algumas tendências epidemiológicas interessantes:

- Constante predileção por adultos com menos de 40 anos de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

idade.

- Alta incidência nas populações dinamarquesa e sueca, e nos indivíduos afrodescendentes nos Estados Unidos (frequência 10 vezes superior aos dos indivíduos brancos).
- Alta prevalência em não fumantes, que é uma associação praticamente exclusiva da sarcoidose dentre o grupo das doenças pulmonares.

Etiologia e Patogenia

Embora a etiologia da sarcoidose permaneça obscura, diversas linhas de evidência sugerem que se trata de uma doença de regulação imunológica desordenada em indivíduos com predisposição genética e expostos a determinados agentes ambientais. O papel de cada uma destas influências está resumido a seguir.

Inúmeras anormalidades imunológicas presentes na sarcoidose sugerem o desenvolvimento de uma resposta mediada por células a um antígeno não identificado. O processo é conduzido por células T auxiliares CD4 + . Estes "indícios" imunológicos são os seguintes:

- Acúmulo intra-alveolar e intersticial de células T_H1 CD4 + , com citopenia periférica de células T.
- Expansão oligoclonal de células T_H1 CD4+ no pulmão, conforme determinado pela análise de rearranjos de receptores de células T.
- Elevação de citocinas T_H1, como IL-2 e IFN-γ, levando à proliferação e ativação de macrófagos, respectivamente.
- Aumento de diversas citocinas no microambiente (IL-8, TNF, proteína inflamatória de macrófagos 1α), que favorecem o recrutamento de células T e monócitos adicionais, contribuindo para a formação de granulomas.
- Anergia a antígenos de testes cutâneos comuns, como *Candida* ou derivado proteico purificado (PPD).
- Hipergamaglobulinemia policlonal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Agregação familial e racial de casos, sugerindo o envolvimento de fatores genéticos.

Após a realização de transplante de pulmão, a sarcoidose recidiva nos pulmões transplantados em, pelo menos, um terço dos pacientes, entretanto sem efeitos na sobrevida. Por fim, vários supostos "antígenos" foram propostos como sendo os agentes incitantes da sarcoidose (p. ex., vírus, micobactérias, *Borrelia*, pólen), porém não há ainda uma clara associação da sarcoidose a nenhum antígeno ou agente infeccioso específico.

Morfologia

O achado histopatológico fundamental da sarcoidose, independentemente do órgão envolvido, é o **granuloma epitelioide não necrosante** (Fig. 13.21). Trata-se de uma coleção discreta e compacta de células epitelioides circundadas por uma zona externa rica em células T CD4 + . Não é rara a presença de células gigantes multinucleadas formadas pela fusão de macrófagos. Inicialmente, existe uma fina camada de fibroblastos concêntricos na periferia do granuloma; com o tempo, estes se proliferam e depositam colágeno, substituindo todo o granuloma por uma cicatriz hialina. Há, ainda, outras duas características microscópicas que podem ser, ocasionalmente, observadas nos granulomas: (1) **corpos de Schaumann**, que são formações concêntricas formadas por cálcio e proteínas; e (2) **corpúsculos asteroides**, que são inclusões estreladas cercadas por células gigantes. A presença destes achados não é necessária para o estabelecimento do diagnóstico da sarcoidose, e eles também podem ocorrer em granulomas de outras origens. Focos centrais de necrose podem estar presentes raramente nos granulomas da sarcoidose, principalmente na forma nodular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

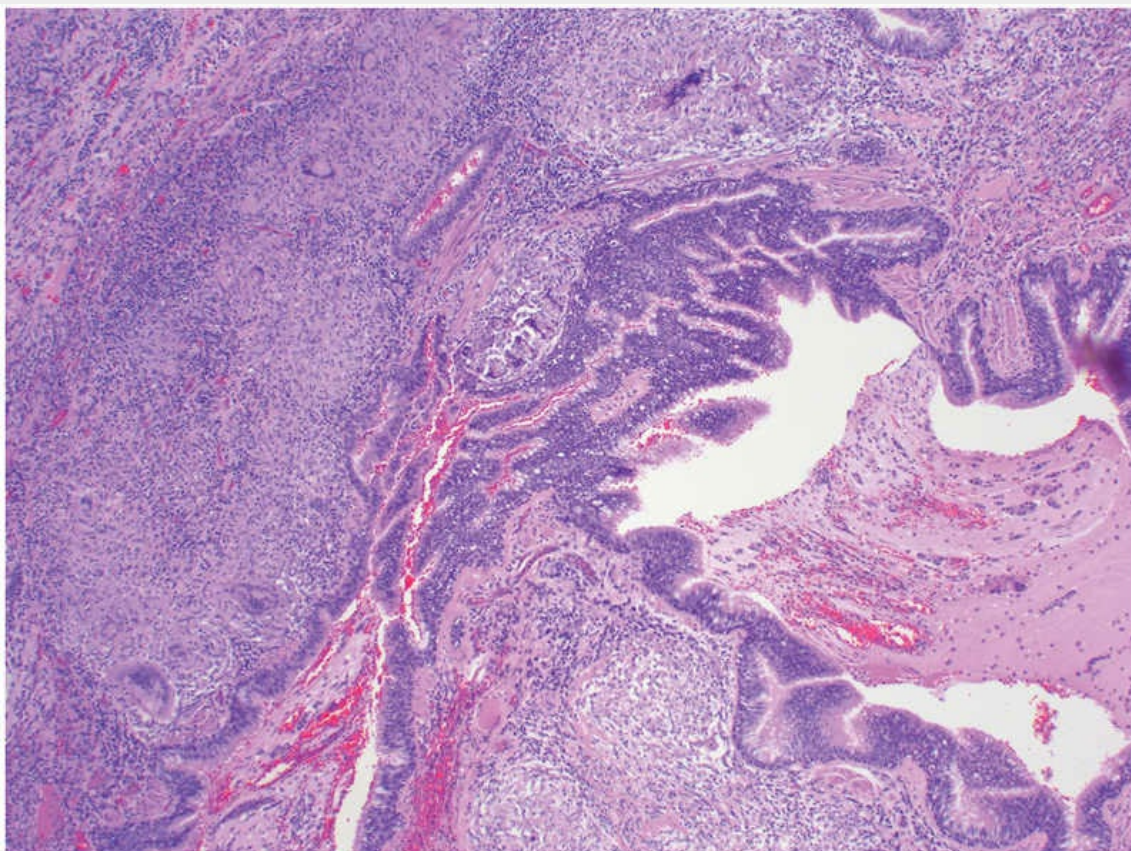



FIGURA 13.21 Sarcoidose. Observam-se granulomas não caseosos peribrônquicos característicos com inúmeras células gigantes.

Os **pulmões** são acometidos em algum estágio da doença em 90% dos pacientes. Os granulomas envolvem predominantemente o interstício, e não os espaços aéreos, com certa tendência a se localizarem no tecido conjuntivo ao redor dos bronquíolos e das vênulas pulmonares, e na pleura (distribuição "linfangítica"). O fluido do lavado broncoalveolar contém células T CD4+ abundantes. Em 5 a 15% dos pacientes, os granulomas são eventualmente substituídos por **fibrose intersticial difusa**, resultando em um pulmão com aspecto de favos de mel.

Os **linfonodos hilares e paratraqueais** encontram-se aumentados em 75 a 90% dos pacientes, ao passo que um terço apresenta linfadenopatia periférica. Os linfonodos são caracteristicamente indolores e possuem textura firme e com aspecto de borracha. Ao contrário da tuberculose, os linfonodos na sarcoidose não são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

emaranhados (não aderentes) e não ulceram.

As **lesões cutâneas** são encontradas em aproximadamente 25% dos pacientes. O **eritema nodoso**, que é o marco da sarcoidose aguda, consiste em nódulos elevados, vermelhos e sensíveis nas regiões anteriores das pernas. Os granulomas da sarcoidose são incomuns nestas lesões. Por outro lado, discretos nódulos subcutâneos indolores também podem ocorrer na sarcoidose, e estes, geralmente, apresentam abundantes granulomas não caseosos.

O **envolvimento do olho e das glândulas lacrimais ocorre em cerca de um quinto a metade dos pacientes**. O envolvimento ocular assume a forma de **irite** ou **iridociclite**, podendo ser uni ou bilateral. Em função disso, podem se desenvolver opacidades das córneas, glaucoma e, menos comumente, perda total da visão. O trato uveal posterior também é afetado, com consequentes **coroidite**, **retinite** e **envolvimento do nervo óptico**. Estas lesões oculares são frequentemente acompanhadas por inflamação nas glândulas lacrimais, com cessamento da lacrimação **(síndrome sicca)**. A **parotidite uni ou bilateral com aumento doloroso das glândulas parótidas** acontece em menos de 10% dos pacientes com sarcoidose; alguns acabam desenvolvendo xerostomia (boca seca). O envolvimento uveoparotídeo concomitante é denominado **síndrome de Mikulicz**.

O baço pode parecer macroscopicamente não afetado, entretanto, em cerca de três quartos dos casos, contém granulomas. Em aproximadamente 10% o baço se torna clinicamente aumentado. **O fígado** apresenta lesões microscópicas granulomatosas, geralmente nas tríades portais, em frequência semelhante à do baço, porém somente um terço dos pacientes demonstra hepatomegalia ou função hepática anormal. O envolvimento da **medula óssea** pela sarcoidose é relatado em até 40% dos pacientes, embora raramente cause manifestações graves. Outros possíveis achados são hipercalcemia e hipercalciúria. Estas alterações não estão relacionadas com destruição óssea, e, sim, com o aumento da absorção de cálcio secundária à produção de vitamina D ativa pelos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

macrófagos que compõem os granulomas.

Características Clínicas

Em muitos indivíduos afetados, a doença se mantém completamente assintomática, sendo descoberta por meio de radiografias torácicas de rotina, na forma de adenopatia hilar bilateral, ou como achado incidental em necrópsias. Em outros, ela se manifesta como linfadenopatia periférica, lesões cutâneas, envolvimento ocular, esplenomegalia ou hepatomegalia. Em cerca de dois terços dos casos sintomáticos, há surgimento gradual de sintomas respiratórios (falta de ar, tosse seca ou desconforto subesternal indeterminado) ou de sinais e sintomas constitucionais (febre, fadiga, perda de peso, anorexia, sudorese noturna). Não existe um teste diagnóstico definitivo para a sarcoidose, de forma que o estabelecimento do diagnóstico exige a presença de achados clínicos e radiográficos que sejam compatíveis com a doença, além da exclusão de outros distúrbios com apresentações semelhantes e da identificação de granulomas não caseosos nos tecidos envolvidos. Deve-se descartar especialmente a tuberculose.

A sarcoidose segue um curso imprevisível que é caracterizado pela cronicidade progressiva ou por períodos de atividade intercalados com remissões. Estas remissões podem ser espontâneas ou iniciadas por terapia com esteroides, sendo frequentemente permanentes. Ao todo, de 65 a 70% dos indivíduos afetados recuperam-se com manifestações residuais mínimas ou inexistentes. Outros 20% desenvolvem disfunção pulmonar permanente ou comprometimento visual. Dentre os 10% a 15% restantes, a maior parte sucumbe à fibrose pulmonar progressiva e *cor pulmonale*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A sarcoidose é uma doença multissistêmica de etiologia desconhecida; o diagnóstico histopatológico é a presença de granulomas não caseosos em vários tecidos.
- Dentre as anormalidades imunológicas, encontram-se altos níveis de células T_H1 CD4+ no pulmão, que secretam citocinas, como a IFN-γ.
- As manifestações clínicas incluem aumento de linfonodos, envolvimento ocular (síndrome sicca [olhos secos], irite ou iridociclite), lesões cutâneas (eritema nodoso, nódulos subcutâneos indolores) e envolvimento visceral (fígado, pele, medula óssea). O envolvimento pulmonar ocorre em 90% dos casos, com a formação de granulomas e fibrose intersticial.

Pneumonite por Hipersensibilidade

A pneumonite por hipersensibilidade é uma doença pulmonar inflamatória imunologicamente mediada que afeta primariamente os alvéolos, e frequentemente é denominada *alveolite alérgica*. É mais comumente uma doença ocupacional, causada pela sensibilidade exacerbada a antígenos inalados, tais como os encontrados no feno mofado (Tabela 13.4). Ao contrário da asma brônquica, em que os brônquios são o foco das lesões imunologicamente mediadas, o dano na pneumonite por hipersensibilidade ocorre nos alvéolos. Logo, manifesta-se predominantemente na forma de doença pulmonar restritiva com típica redução da capacidade de difusão, da complacência pulmonar e do volume pulmonar total. Múltiplas exposições ocupacionais e caseiras podem ser implicadas, no entanto, as síndromes possuem achados clínicos e patológicos em comum e, provavelmente, apresentam bases patofisiológicas bastante semelhantes.

Tabela 13.4

Fontes de Antígenos que Causam Pneumonia por Hipersensibilidade

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Fonte do Antígeno	Tipos de Exposição
Cogumelos, fungos, leveduras	Madeira contaminada, umidificadores, tubulações de aquecimento de ar, musgos de turfeiras
Bactérias	Galpão de fazenda produtora de leite (“pulmão de fazendeiro”)
Micobactérias	Fluidos metalúrgicos, sauna, banheiras de hidromassagem
Aves	Pombos, penas de pombos, patos, periquitos
Químicos	Isocianetos (pintura automotiva), zinco, corantes

De Lacasse Y, Girard M, Cormier Y: Recent advances in hypersensitivity pneumonitis, *Chest* 142:208, 2012.

Diversas linhas de evidência sugerem que a pneumonite por hipersensibilidade é uma doença imunologicamente mediada:

- Espécimes provenientes de lavado broncoalveolar apresentam, de maneira consistente, aumento no número de linfócitos T CD4+ e CD8 + .
- A maioria dos pacientes afetados possuem anticorpos específicos séricos contra o antígeno causal.
- A presença de complemento e imunoglobulinas nas paredes vasculares foi demonstrada por meio de imunofluorescência.
- Granulomas não caseosos são encontrados nos pulmões de dois terços dos pacientes afetados.

Morfologia

O quadro histopatológico da pneumonite por hipersensibilidade, tanto na forma aguda quanto na crônica, inclui focos de infiltrado mononuclear no interstício pulmonar, com uma maior concentração peribronquiolar característica. Há predomínio de linfócitos, porém também estão presentes plasmócitos e macrófagos epitelioides. Nas formas agudas da doença também podem ser vistas quantidades variáveis de neutrófilos. **Granulomas “frouxos” e malformados**, sem necrose, estão presentes em mais de dois terços dos casos, geralmente numa localização peribronquiolar (Fig. 13.22). Nos casos crônicos avançados ocorre fibrose intersticial bilateral predominantemente do lobo superior (padrão de pneumonia intersticial usual).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

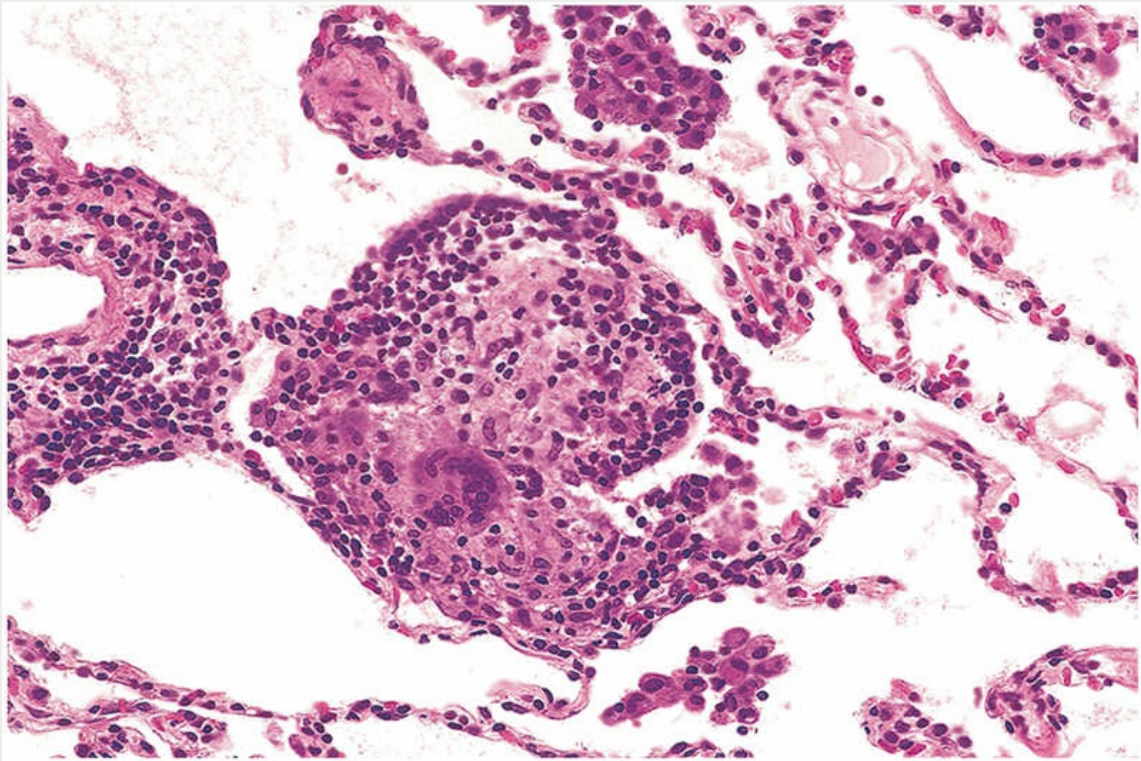



FIGURA 13.22 Pneumonite por hipersensibilidade, aparência histológica. Granulomas intersticiais frouxos e inflamação crônica são característicos.

Características Clínicas

A pneumonia por hipersensibilidade pode se manifestar tanto como uma reação aguda, com febre, tosse, dispneia, e sinais e sintomas constitucionais que surgem de 4 a 8 horas após a exposição, quanto como uma doença crônica, caracterizada por um início insidioso, com tosse, dispneia, mal-estar e perda de peso. Na forma aguda, o diagnóstico é geralmente óbvio, devido à relação temporal do início dos sintomas com a exposição ao antígeno causal. Caso a exposição antigênica se encerre após os ataques agudos da doença, ocorre resolução completa dos sintomas pulmonares dentro de alguns dias. Caso não haja remoção do agente do ambiente, uma doença pulmonar intersticial crônica irreversível pode eventualmente se desenvolver.

Eosinofilia Pulmonar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Existem inúmeros distúrbios caracterizados pela presença de infiltrados pulmonares ricos em eosinófilos, os quais são recrutados para o pulmão por meio da liberação de fatores quimiotáticos. Estas diversas doenças geralmente possuem origem imunológica, porém sem etiologia conhecida. A eosinofilia pulmonar divide-se nas seguintes categorias:

- *Pneumonia eosinofílica aguda com insuficiência respiratória,* caracterizada pelo rápido surgimento de febre, dispneia, hipóxia e infiltrados pulmonares difusos em radiografias torácicas. O fluido proveniente do lavado broncoalveolar tipicamente contém mais de 25% de eosinófilos. Há resposta imediata a corticosteroides.
- *Eosinofilia pulmonar simples (síndrome de Loeffler),* caracterizada por lesões pulmonares transitórias, eosinofilia sanguínea e curso clínico benigno. Os septos alveolares encontram-se espessados por um infiltrado contendo eosinófilos e, ocasionalmente, células gigantes.
- *Eosinofilia tropical,* causada por infecção pelos parasitas microfilária e helmintos.
- *Eosinofilia secundária,* observada, por exemplo, em associação com asma, alergias medicamentosas e determinadas formas de vasculite.
- *Pneumonia eosinofílica crônica idiopática,* caracterizada por agregados de linfócitos e eosinófilos nas paredes dos septos e nos espaços alveolares, tipicamente na periferia do campo pulmonar, e acompanhada por febre alta, sudorese noturna e dispneia. Esta é uma doença de exclusão, uma vez que outras causas de eosinofilia pulmonar tenham sido descartadas.

Doenças Intersticiais Relacionadas com o Tabagismo

Além da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), o tabagismo também está associado a doenças pulmonares intersticiais ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

restritivas. A *pneumonia intersticial descamativa (PID)* e a *bronquiolite respiratória* são dois exemplos relacionados de doença pulmonar intersticial associada ao tabagismo. O achado histológico mais marcante da PID é o acúmulo de grandes quantidades de macrófagos contendo pigmento de cor marrom-acinzentada *(macrófagos do fumante)* nos espaços aéreos (Fig. 13.23). Os septos alveolares encontram-se espessados por um infiltrado inflamatório difuso (geralmente linfócitos); a fibrose intersticial, quando presente, é branda. Os testes de função pulmonar normalmente mostram uma anormalidade restritiva leve. De uma forma geral, os pacientes com PID apresentam bom prognóstico e excelente resposta a esteroides, e à suspensão do fumo; entretanto, a doença de alguns pacientes progride, mesmo sob terapia. A bronquiolite respiratória é uma lesão comum encontrada em fumantes e caracteriza-se pela presença de macrófagos intraluminais pigmentados semelhantes aos da PID, porém com uma distribuição "bronquiolocêntrica" (bronquíolos de primeira e segunda ordens). Observa-se também fibrose peribronquiolar leve. Assim como na PID, os pacientes afetados apresentam desenvolvimento gradual de dispneia e tosse seca, e os sintomas regridem com a suspensão do hábito.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

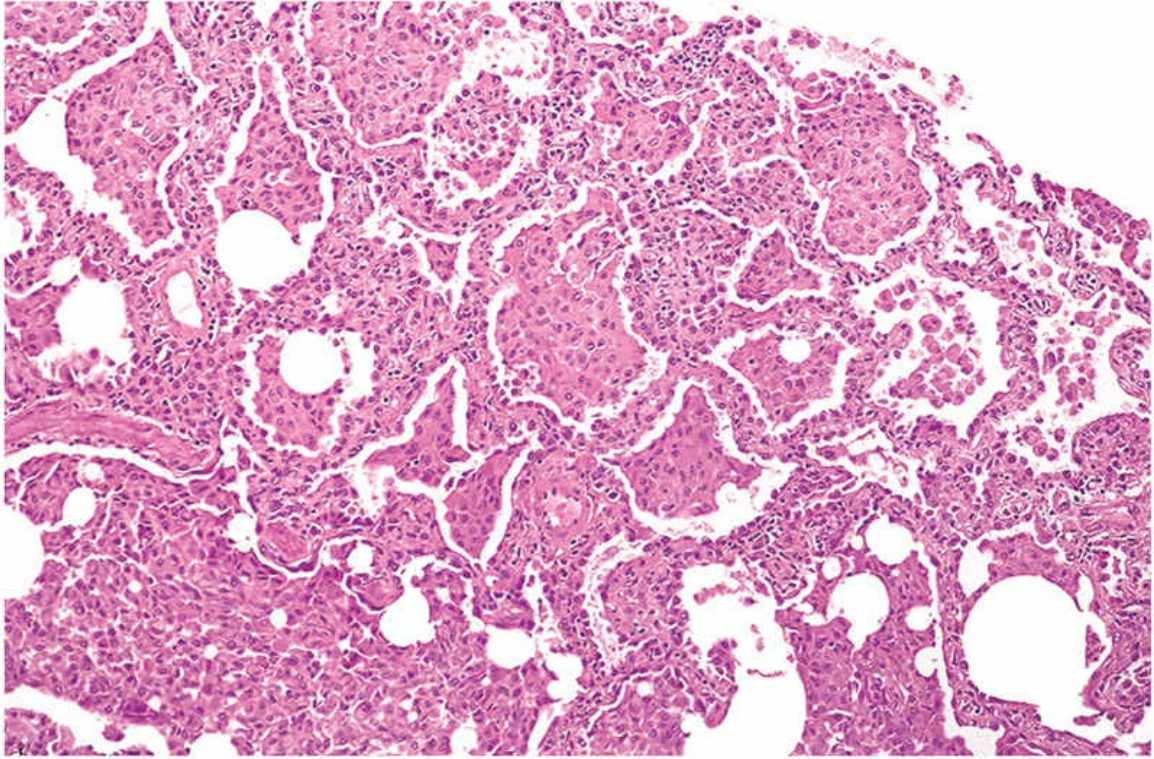



FIGURA 13.23 Pneumonia intersticial descamativa. Há acúmulo de grandes quantidades de macrófagos nos espaços alveolares, apenas com discreto espessamento das paredes alveolares.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças pulmonares de origem vascular

Embolia, Hemorragia e Infarto Pulmonares

A tromboembolia causa aproximadamente 50 mil mortes ao ano nos Estados Unidos, e, mesmo quando não é diretamente fatal, frequentemente complica o curso de outras doenças. A verdadeira incidência de embolia pulmonar não fatal é desconhecida. Alguns casos, com certeza, ocorrem fora dos hospitais em pacientes ambulatoriais, nos quais os êmbolos são pequenos e clinicamente imperceptíveis. Mesmo entre pacientes hospitalizados, não mais que um terço é diagnosticado antes da morte. Os dados provenientes de necrópsias investigando a incidência da embolia pulmonar variam bastante, desde 1% na população hospitalizada em geral, até 30% em indivíduos que faleceram em decorrência de queimaduras graves, trauma ou fraturas.

Os coágulos que ocluem as artérias pulmonares maiores são quase sempre de origem embólica. Mais de 95% de todos os trombos pulmonares surgem a partir de trombos em veias profundas maiores das pernas, mais frequentemente aqueles que tenham se propagado até o envolvimento da veia poplítea e de veias maiores acima dela. Os fatores que predispõem à trombose venosa nas pernas são discutidos no Capítulo 4, porém os seguintes fatores de risco são fundamentais: (1) repouso prolongado no leito (especialmente com imobilização das pernas); (2) cirurgia, principalmente ortopédica no joelho ou no quadril; (3) trauma grave (inclusive queimaduras ou fraturas múltiplas); (4) insuficiência cardíaca congestiva; (5) em mulheres, o período antes e depois do parto, ou o uso de contraceptivos orais com alta concentração de estrogênio; (6) câncer disseminado; e (7) distúrbios primários de hipercoagulação (p. ex., fator V de Leiden) (Cap. 4).

As consequências patofisiológicas do tromboembolismo pulmonar dependem, em grande parte, do tamanho do êmbolo que,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

por sua vez, dita o tamanho da artéria pulmonar obstruída, e o quadro cardiopulmonar do paciente. A oclusão das artérias pulmonares pode ter duas consequências importantes: (1) aumento na pressão da artéria pulmonar devido ao bloqueio do fluxo e, possivelmente, vasoespasmo causado por mecanismos neurogênicos e/ou pela liberação de mediadores (p. ex., tromboxano A_2, serotonina); e (2) isquemia do parênquima pulmonar irrigado pela artéria obstruída. Portanto, a obstrução de um vaso principal leva ao aumento abrupto da pressão arterial pulmonar, redução do débito cardíaco, insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale agudo*) e, por vezes, até mesmo morte súbita. Quando vasos menores sofrem oclusão, os resultados são menos catastróficos e podem ser clinicamente silenciosos. A hipóxia se desenvolve a partir de múltiplos mecanismos:

- *Perfusão de regiões pulmonares atelectásicas*. O colapso alveolar ocorre em áreas isquêmicas, devido à redução do surfactante e ao fato de que a dor associada à embolia leva à redução no movimento da parede torácica.
- A diminuição do débito cardíaco causa *aumento da diferença na saturação arteriovenosa de oxigênio*.
- O *desvio do sangue da direita para a esquerda* pode ocorrer por meio de um forame oval patente, presente em 30% dos indivíduos normais.

Cabe lembrar que os pulmões são oxigenados não apenas pelas artérias pulmonares, mas também por artérias brônquicas e diretamente pelo ar nos alvéolos. Logo, a necrose isquêmica (infarto) é mais exceção do que regra, ocorrendo em somente 10% dos pacientes com tromboembolia. Ela ocorre apenas no caso de comprometimento da função cardíaca ou da circulação brônquica; ou então, caso a região pulmonar em questão encontre-se subventilada como resultado de doença pulmonar subjacente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Conforme exposto, as consequências do embolismo pulmonar dependem do tamanho da massa embólica e do estado geral da circulação. Um êmbolo grande pode se inserir na artéria pulmonar principal ou em seus principais ramos, ou, ainda, pode se alojar ao longo da bifurcação como um **êmbolo em sela** (Fig. 13.24). A morte geralmente se segue tão repentinamente, decorrente de hipóxia ou insuficiência cardíaca direita aguda (*cor pulmonale* agudo), que não há tempo para o desenvolvimento de alterações morfológicas no pulmão. Êmbolos menores se impactam em artérias pulmonares de médio e pequeno calibres. Havendo circulação e fluxo arterial brônquico adequados, a vitalidade do parênquima pulmonar se mantém, entretanto pode ocorrer hemorragia alveolar como resultado de lesão isquêmica das células endoteliais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

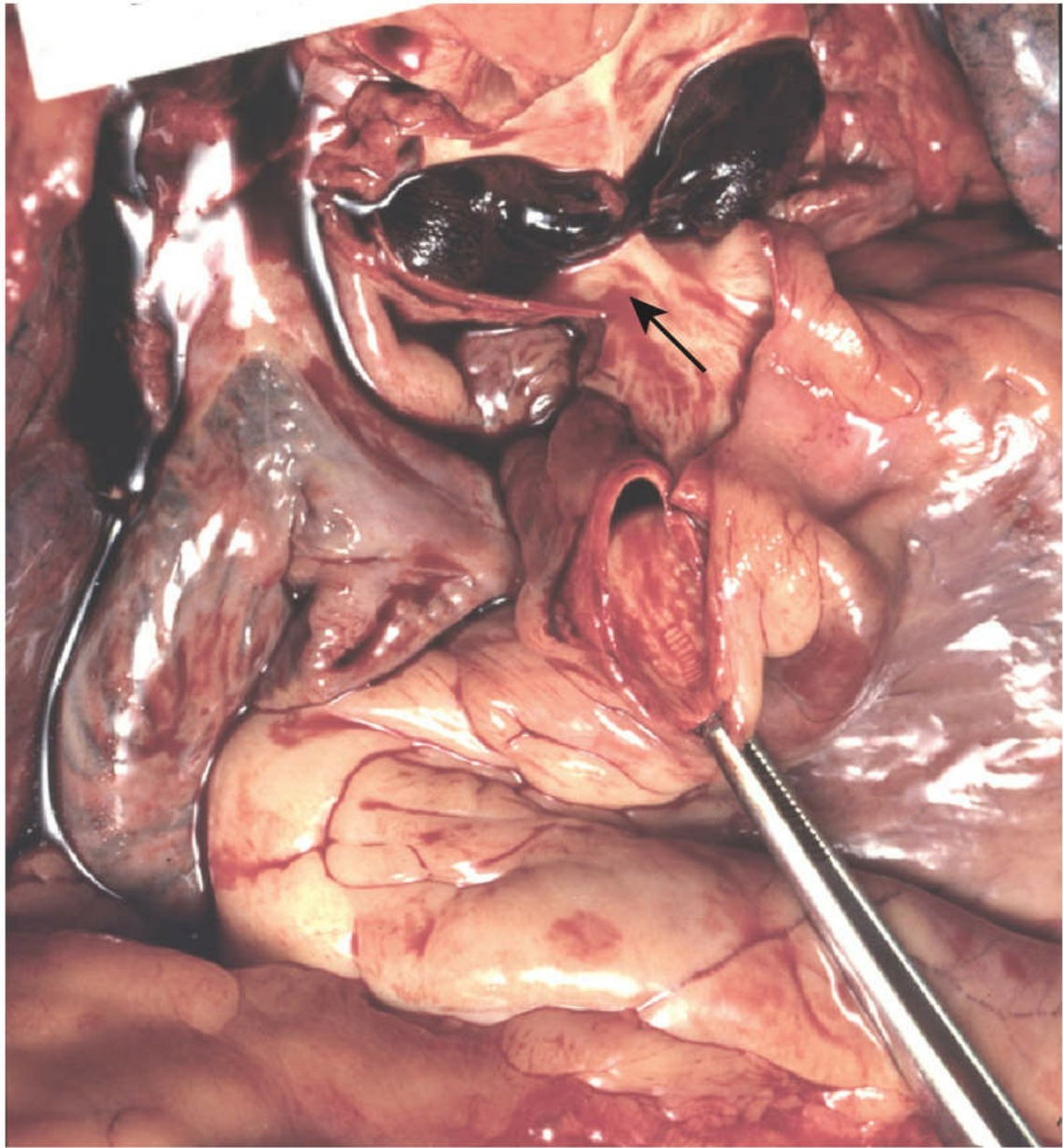



FIGURA 13.24 Grande êmbolo em "sela" proveniente da veia femoral, situado entre as artérias pulmonares esquerda e direita. (Cortesia da Dra. Linda Margaf, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Com o comprometimento da condição cardiovascular, como ocorre no caso da insuficiência cardíaca congestiva, desenvolve-se o **infarto**. Quanto mais periférica for a obstrução, maior é o risco para infarto. Cerca de três quartos de todos os infartos afetam os lobos inferiores, e mais da metade deles são múltiplos. Caracteristicamente, possuem formato de cunha, com a base na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

superfície pleural e o ápice apontando para o hilo do pulmão. Os infartos pulmonares são tipicamente hemorrágicos e surgem como áreas elevadas, vermelho-azuladas e com necrose por coagulação em seus estágios iniciais (Fig. 13.25). A superfície pleural adjacente encontra-se frequentemente recoberta por um exsudato fibrinoso. O vaso ocluído localiza-se, normalmente, próximo ao ápice da área afetada. As hemácias iniciam sua lise em 48 horas, e então o infarto vai se tornando gradualmente vermelho-amarronzado, conforme a hemossiderina vai sendo produzida. Com o tempo, inicia-se substituição fibrosa nas margens na forma de uma zona periférica cinza-esbranquiçada, até que, por fim, o infarto é todo convertido em uma cicatriz.

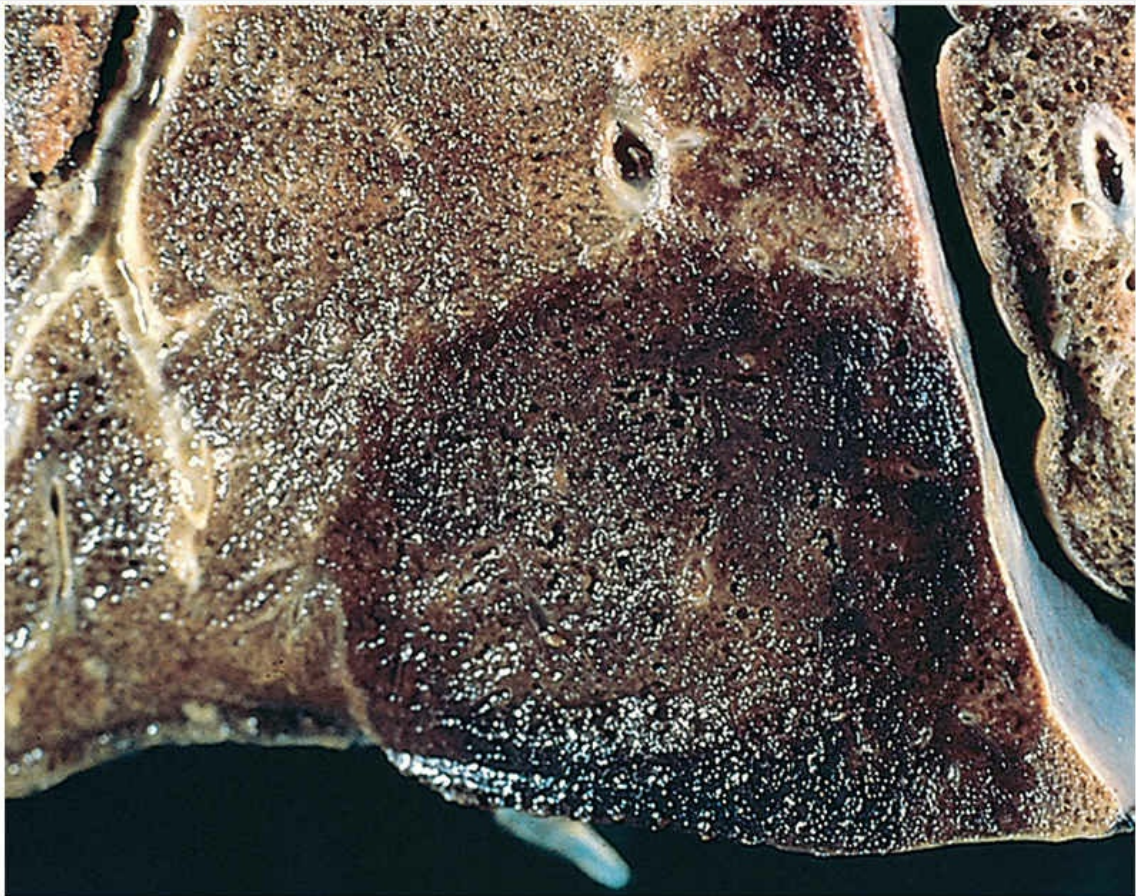



FIGURA 13.25 Um pequeno infarto hemorrágico pulmonar em formato semelhante a cunha de ocorrência recente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

As consequências clínicas do tromboembolismo pulmonar se resumem da seguinte forma:

- A maioria (60%-80%) é clinicamente silenciosa, devido ao pequeno tamanho; a circulação brônquica sustenta a viabilidade do parênquima pulmonar afetado, e a massa embólica é rapidamente removida pela atividade fibrinolítica.
- Em 5% dos casos, ocorrem morte, insuficiência cardíaca direita ou colapso cardiovascular (choque) de forma repentina. A embolia pulmonar maciça é uma das poucas causas de morte praticamente instantânea. Estas consequências graves surgem tipicamente quando mais de 60% da vascularização total do pulmão encontra-se obstruída por um êmbolo grande ou por múltiplos êmbolos pequenos.
- A obstrução de ramos pulmonares pequenos ou médios (10% a 15% dos casos) causa infarto pulmonar se também houver a presença de algum tipo de insuficiência circulatória. Tipicamente, os indivíduos que desenvolvem infartos também apresentam dispneia.
- Em um grupo pequeno, porém significativo, de pacientes (<3% dos casos), "chuveiros" recorrentes de êmbolos levam a hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca direita crônica e, com o tempo, esclerose vascular pulmonar com agravamento progressivo da dispneia.

Os êmbolos geralmente se resolvem após o evento agudo inicial, pois a atividade fibrinolítica endógena frequentemente leva à sua dissolução completa. No entanto, na presença de um fator predisponente subjacente, um êmbolo pequeno e inócuo pode ser indicativo de um maior. Pacientes que sofreram uma embolia pulmonar possuem 30% de chance de desenvolverem um segundo. A terapia profilática pode incluir anticoagulantes, deambulação precoce

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para pacientes em pós-operatório ou em pós-parto, uso de meias compressivas, compressão pneumática intermitente da panturrilha e exercícios de perna isométricos para pacientes acamados. Aqueles que desenvolvem embolia pulmonar devem receber terapia anticoagulante. Os pacientes com embolia pulmonar maciça, que são hemodinamicamente instáveis (choque, insuficiência cardíaca direita aguda), são candidatos à terapia trombolítica.

Os êmbolos pulmonares não trombóticos apresentam-se sob diversas formas incomuns, porém potencialmente letais, tais como embolia por ar, gordura e líquido amniótico (Cap. 4). O uso abusivo de drogas intravenosas está frequentemente associado à embolia por corpos estranhos na microvascularização pulmonar; a presença de trissilicato de magnésio (talco) nas drogas intravenosas induz uma resposta granulomatosa no interstício ou nas artérias pulmonares. O envolvimento do interstício pode levar à fibrose, ao passo que o envolvimento vascular leva à hipertensão pulmonar. Cristais de talco residuais podem ser visualizados no interior dos granulomas sob luz polarizada. A embolia de medula óssea, caracterizada pela presença de elementos hematopoiéticos e de gordura em uma artéria pulmonar, pode ocorrer após trauma maciço e em pacientes com infarto ósseo secundário à anemia falciforme.

Resumo

Embolia pulmonar

- Quase todos os trombos de artérias pulmonares maiores possuem origem embólica, geralmente surgindo a partir das veias profundas da perna.
- Os fatores de risco incluem repouso prolongado no leito, cirurgia de joelho ou quadril, trauma grave, insuficiência cardíaca congestiva, uso de contraceptivos orais (especialmente aqueles com altas concentrações de estrogênio), câncer disseminado e condições genéticas de hipercoagulação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A maior parte dos êmbolos (60%-80%) é clinicamente indetectável; uma minoria (5%, tipicamente grandes “êmbolos em sela”) causa insuficiência cardíaca direita aguda, choque ou morte súbita; e o restante causa infarto pulmonar.
- Existe alto risco de recorrência.

Hipertensão Pulmonar

A circulação pulmonar é, normalmente, de baixa resistência, e a pressão pulmonar é somente um oitavo da pressão sistêmica. **A hipertensão pulmonar (definida como pressão igual ou superior a 25 mm Hg em repouso) pode ser causada por redução da área da seção transversal do leito vascular pulmonar ou, menos comumente, por aumento no fluxo sanguíneo vascular do pulmão.** Com base nas características comuns, a Organização Mundial de Saúde subdividiu a hipertensão pulmonar em cinco grupos:

- *Hipertensão arterial pulmonar,* que é um grupo de diversos distúrbios que inclui formas hereditárias de hipertensão pulmonar e doenças que causam hipertensão pulmonar, por acometerem pequenas arteríolas musculares pulmonares. Incluem doenças do tecido conjuntivo, o vírus da imunodeficiência humana e doença cardíaca congênita com desvio (*shunt*) da esquerda para a direita.
- *Hipertensão pulmonar devido à doença cardíaca esquerda,* incluindo disfunção sistólica e diastólica e doença valvular.
- *Hipertensão pulmonar devido a doenças pulmonares e/ou hipóxia,* incluindo DPOC e doença pulmonar intersticial.
- *Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.*
- *Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais ou obscuros.*

Patogenia

Como se pode perceber a partir desta classificação, a hipertensão

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pulmonar possui diversas causas. Dentre as mais comuns, estão as seguintes:

- *Doenças pulmonares intersticiais ou obstrutivas crônicas* (grupo 3). Estas doenças obliteram capilares alveolares, aumentando a resistência pulmonar ao fluxo sanguíneo e, secundariamente, também a pressão sanguínea pulmonar.
- *Doença cardíaca adquirida ou congênita prévia* (grupo 2). A estenose mitral, por exemplo, gera aumento na pressão do átrio esquerdo e na pressão venosa pulmonar que é, subsequentemente, transmitido para o lado arterial da vascularização pulmonar, levando à hipertensão.
- *Tromboembolia recorrente* (grupo 4). Êmbolos pulmonares recorrentes podem causar hipertensão pulmonar por meio da redução da seção transversal da área funcional do leito vascular pulmonar, o que, por sua vez, leva ao aumento da resistência vascular pulmonar.
- *Doenças autoimunes* (grupo 1). Muitas destas doenças (principalmente a esclerose sistêmica) envolvem a vascularização e/ou o interstício pulmonar, levando ao aumento da resistência vascular e hipertensão pulmonar.
- A *apneia obstrutiva do sono* (também grupo 3) é um distúrbio comum associado à obesidade e à hipoxemia. Atualmente é reconhecida como sendo um significativo fator de contribuição para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar e de *cor pulmonale*.

Menos comumente, a hipertensão pulmonar pode ser encontrada em pacientes nos quais todas as causas conhecidas foram excluídas; estes casos são denominados *hipertensão arterial pulmonar idiopática*. Este nome, no entanto, é equivocado, pois 80% das hipertensões pulmonares "idiopáticas" (também chamadas *hipertensão pulmonar primária*) possuem base genética, por vezes herdadas em famílias com um traço autossômico dominante. Nestas famílias, ocorre penetrância incompleta, e somente 10% a 20% dos membros familiares

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desenvolvem a doença manifesta. A investigação das bases moleculares de uma forma familial incomum da doença forneceu novas visões acerca da patogenia; neste caso, observou-se a participação da via de sinalização da proteína morfogenética óssea (*bone morphogenetic protein* – BMP). Mutações, em células da linhagem germinativa, de inativação do gene que codifica o receptor da proteína morfogenética óssea tipo 2 (BMPR2), são encontradas em 75% dos casos familiais de hipertensão pulmonar e em 25% dos casos esporádicos. Mais recentemente, mutações em outros genes envolvidos na via do BMPR2 também foram identificadas em pacientes afetados. Os detalhes ainda não foram esclarecidos, porém parece que defeitos na sinalização do BMPR2 levam a disfunções endoteliais e à proliferação de células do músculo liso vascular nos vasos pulmonares. Como apenas 10 a 20% dos indivíduos com mutações no *BMPR2* desenvolvem a doença, é provável que genes modificadores e/ou fatores desencadeantes ambientais também contribuam com a patogenia do distúrbio.

Morfologia

Independentemente da etiologia, todas as formas de hipertensão pulmonar estão associadas à **hipertrofia da média das artérias pulmonares musculares e elásticas,** à **aterosclerose arterial pulmonar e** à **hipertrofia do ventrículo direito**. A presença de trombos em organização ou recanalizados favorece a causa por êmbolos pulmonares, e a coexistência com fibrose pulmonar difusa, ou enfisema grave e bronquite crônica, aponta para a hipóxia crônica como sendo o evento iniciador. As alterações vasculares podem envolver toda a árvore arterial, desde as artérias pulmonares principais, até as arteríolas (Fig. 13.26). Nos casos mais graves, formam-se depósitos ateromatosos na artéria pulmonar e em seus principais ramos. As arteríolas e artérias menores são significativamente mais afetadas pela hipertrofia da túnica média e pela fibrose da íntima, por vezes reduzindo a luz a canais extremamente estreitos. Uma alteração patológica incomum, porém

******ebook converter DEMO Watermarks*******

característica, é a **lesão plexiforme**, que recebe este nome pela ocorrência de um tufo de formações capilares que formam uma rede ou teia presente na luz de pequenas artérias dilatadas e com paredes delgadas, e que pode se estender para fora do vaso.

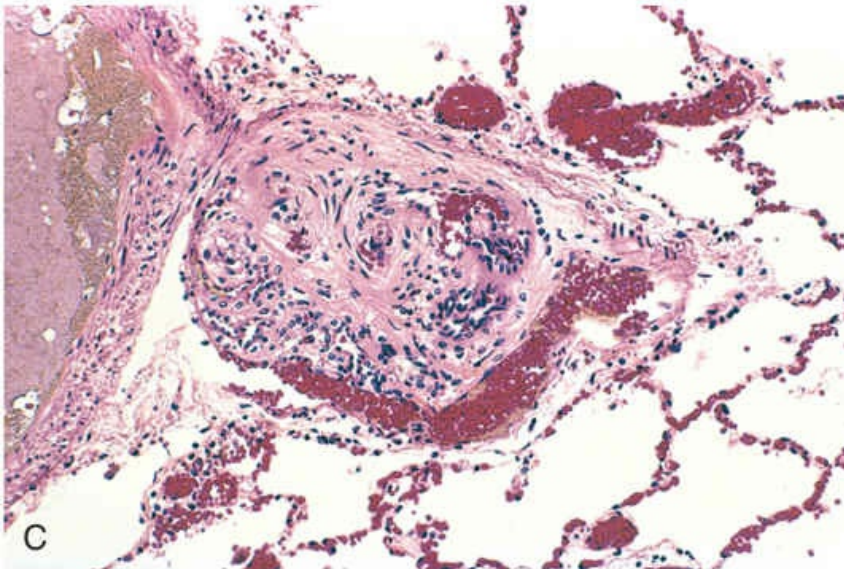
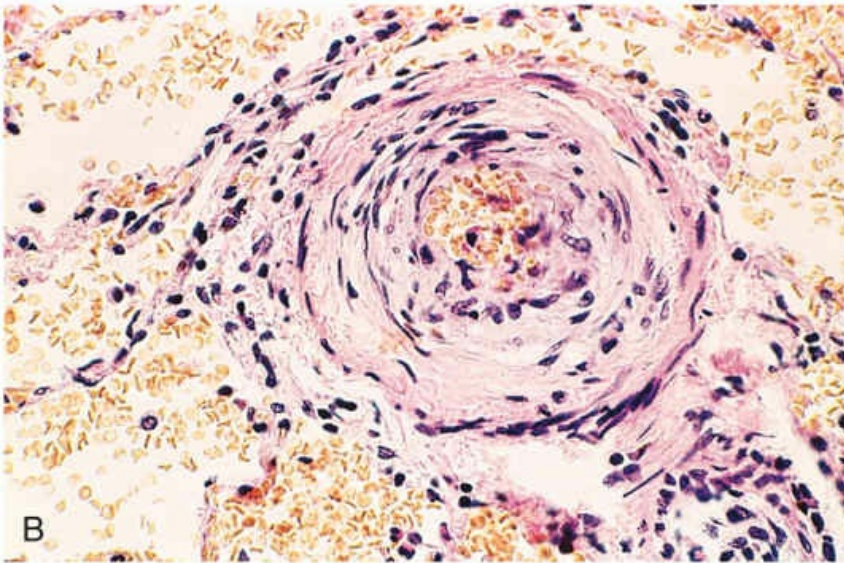
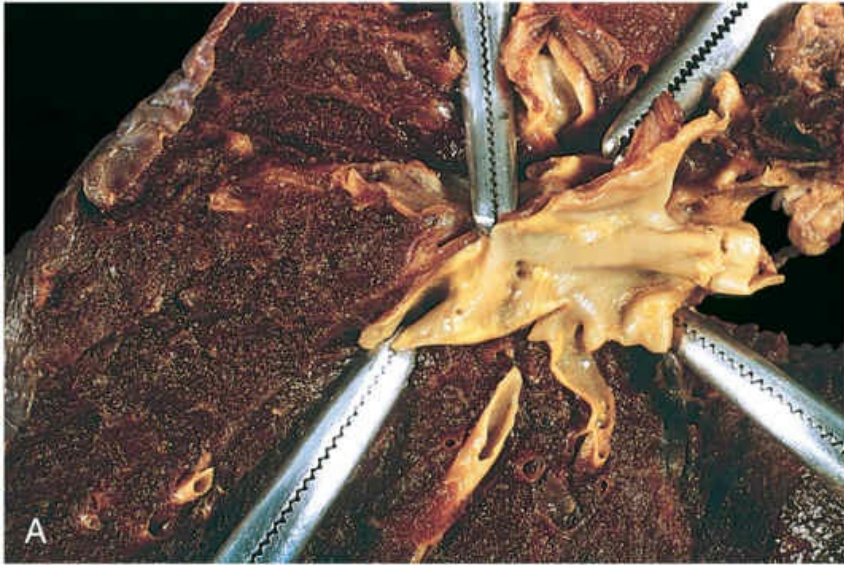
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 13.26 Alterações vasculares na hipertensão pulmonar. (A) Formação de ateroma – uma alteração geralmente limitada a artérias pulmonares maiores. (B) Hipertrofia marcante da camada média. (C) Lesão plexiforme característica de hipertensão pulmonar avançada, presente em artérias menores.

Características Clínicas

A hipertensão pulmonar produz sintomas quando a doença está avançada. A hipertensão pulmonar idiopática é mais comum em mulheres de 20 a 40 anos de idade, ocorrendo ocasionalmente em crianças. As manifestações iniciais são, normalmente, dispneia e fadiga, contudo alguns pacientes possuem angina (dor no peito). Com o passar do tempo, surgem desconforto respiratório, cianose e hipertrofia do ventrículo direito, e a morte ocorre dentro de 2 a 5 anos em 80% dos pacientes em decorrência de *cor pulmonale* descompensado, frequentemente com sobreposição de tromboembolismo e pneumonia.

As opções de tratamento dependem do fator causal. Para aqueles com doença secundária, a terapia é direcionada para o agente responsável (p. ex., doença tromboembólica ou hipoxemia). Diversos vasodilatadores têm sido utilizados com sucesso variável em indivíduos com doença do grupo 1 ou doença refratária de outros grupos. O transplante de pulmão é o tratamento definitivo para pacientes selecionados.

Síndromes Hemorrágicas Alveolares Difusas

A hemorragia pulmonar é uma complicação dramática de alguns distúrbios pulmonares intersticiais. Dentre as "síndromes hemorrágicas pulmonares" encontram-se (1) a síndrome de Goodpasture, (2) a hemossiderose pulmonar idiopática e (3) granulomatose com poliangiite.

Síndrome de Goodpasture

A síndrome de Goodpasture é uma doença autoimune incomum em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que ocorrem lesões em rim e pulmão, ocasionadas por autoanticorpos circulantes contra determinados domínios do colágeno tipo IV intrínsecos às membranas basais dos glomérulos renais e dos alvéolos pulmonares. Os anticorpos desencadeiam destruição e inflamação das membranas basais nos alvéolos pulmonares e nos glomérulos renais, gerando *pneumonite intersticial hemorrágica necrosante* e *glomerulonefrite rapidamente progressiva*.

Morfologia

Os pulmões encontram-se pesados e apresentam áreas de consolidação vermelho-amarronzadas, devido à **hemorragia alveolar difusa**. O exame microscópico revela necrose focal das paredes alveolares, associada à hemorragia intra-alveolar, espessamento fibroso dos septos e hipertrofia dos pneumócitos tipo II. Há **hemossiderina** abundante devido a episódios de hemorragia anteriores (Fig. 13.27). O **padrão linear de deposição de imunoglobulina** (geralmente IgG e, ocasionalmente, IgA ou IgM) característico, que é o achado diagnóstico marcante dos espécimes de biópsia renal (Cap. 14), também pode ser observado ao longo dos septos alveolares.

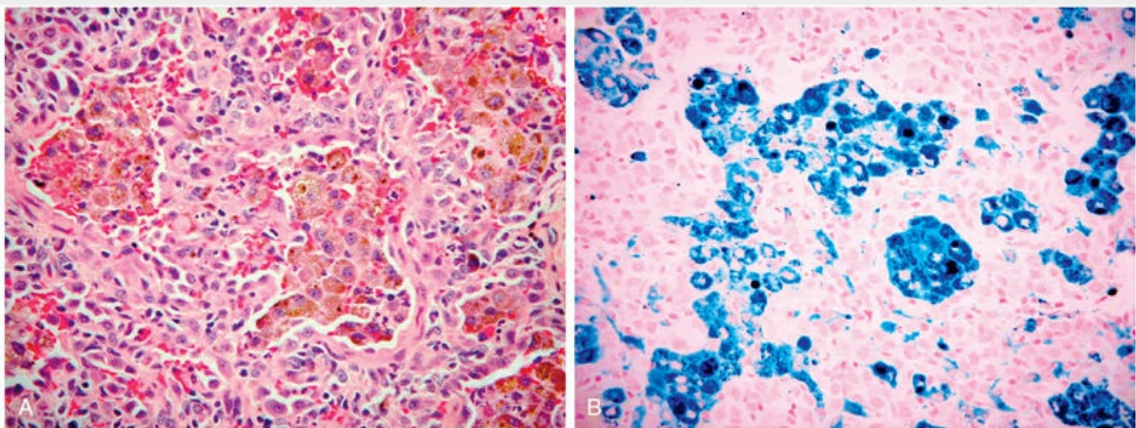



FIGURA 13.27 Síndrome da hemorragia alveolar difusa. (A) Espécime de biópsia de pulmão demonstrando grandes quantidades de macrófagos intra-alveolares contendo hemossiderina, em um fundo de septos fibrosos espessados. (B) O tecido foi corado pela

******ebook converter DEMO Watermarks*******

técnica do azul da Prússia – um corante para ferro que evidencia a hemossiderina intracelular abundante. (Da coleção de ensino do Departamento de Patologia, Children's Medical Center, Dallas, Texas.)

A maioria dos casos de síndrome de Goodpasture ocorre em pacientes na segunda e na terceira décadas de vida. Ao contrário de muitas outras doenças autoimunes, há preferência pelo gênero masculino. A maior parte dos pacientes são tabagistas ativos. A plasmaférese e a terapia imunossupressora melhoraram significativamente o prognóstico, antes sombrio. A substituição do plasma remove anticorpos deletérios e as medicações imunossupressoras inibem a produção de anticorpos. No caso de doença renal grave, o transplante de rim é eventualmente necessário.

Granulomatose e Poliangiite

Mais de 80% dos pacientes com granulomatose e poliangiite (GPA; anteriormente conhecidas como *granulomatose de Wegener*) desenvolvem manifestações de trato respiratório superior ou de pulmão em algum momento de seu curso. Isto é discutido no Capítulo 10. Aqui, encontram-se listadas as características pulmonares mais marcantes. As lesões pulmonares caracterizam-se por uma combinação de vasculite necrosante ("angiite") com inflamação granulomatosa necrosante parenquimatosa. Os sinais e sintomas originam-se a partir do envolvimento do trato respiratório superior (sinusite crônica, epistaxe, perfuração nasal) e dos pulmões (tosse, hemoptise, dor no peito). Em cerca de 95% dos casos estão presentes anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (PR3-ANCAs) (Cap. 10).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Infecções Pulmonares

As infecções pulmonares são responsáveis por um sexto de todas as mortes nos Estados Unidos. A pneumonia pode ser definida, de uma maneira geral, como qualquer infecção pulmonar. Dentro da normalidade, o parênquima pulmonar permanece estéril, devido a inúmeros mecanismos de defesa imunológicos e não imunológicos, que se estendem ao longo do sistema respiratório, desde a nasofaringe até os espaços aéreos alveolares (Fig. 13.28). A vulnerabilidade do pulmão à infecção, apesar destas defesas, não é surpreendente, pois (1) muitos microrganismos são aéreos, e são prontamente inalados para os pulmões; (2) a flora nasofaríngea é regularmente aspirada durante o sono, mesmo em indivíduos saudáveis; e (3) as doenças pulmonares frequentemente baixam as defesas imunológicas locais.

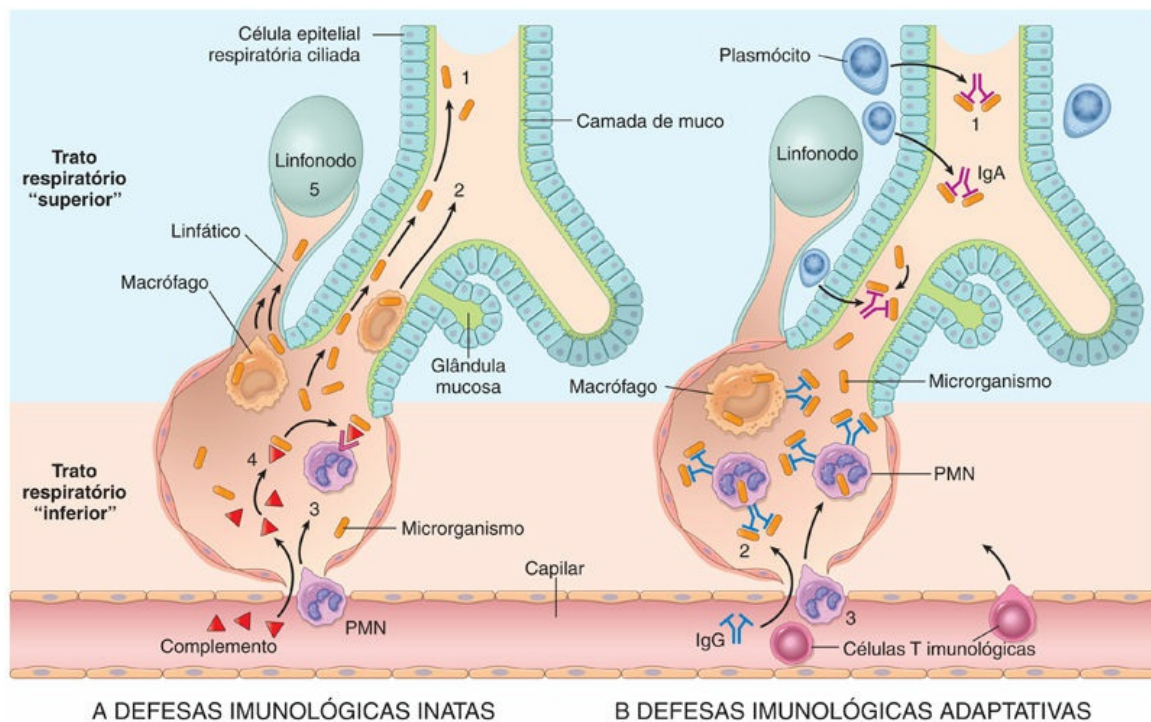



FIGURA 13.28 Mecanismos de defesa do pulmão. (A) Imunidade inata contra a infecção: *1*, no pulmão normal, a remoção dos organismos microbianos depende da retenção na camada mucosa seguida de remoção por meio do elevador mucociliar; *2*, A fagocitose

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pelos macrófagos alveolares é capaz de matar e degradar os microrganismos, removendo-os dos espaços aéreos por meio da migração para o elevador mucociliar; ou *3,* da fagocitose e eliminação por neutrófilos recrutados pelos fatores macrofágicos; *4,* O complemento pode entrar nos alvéolos, sendo ativado pela via alternativa para, então, produzir a opsonina C3b, que otimiza a fagocitose; *5,* Os organismos, inclusive aqueles ingeridos pelos fagócitos, podem alcançar os linfonodos de drenagem, dando início às respostas imunológicas. (B) Iniciam-se mecanismos adicionais após o desenvolvimento da imunidade adaptativa: *1,* A IgA secretada pode bloquear a adesão do microrganismo ao epitélio no trato respiratório superior; *2,* No trato respiratório inferior, anticorpos séricos (IgM, IgG) estão presentes no fluido de revestimento alveolar e ativam o complemento de maneira mais eficiente por meio da via clássica, formando C3b *(não mostrado)*. Além disso, a IgG atua como opsonina; *3,* O acúmulo de células T imunes é fundamental para o controle das infecções virais e outros microrganismos intracelulares. *PMN:* neutrófilos.

A importância das defesas imunológicas na prevenção de infecções pulmonares é evidenciada em pacientes com defeitos na imunidade inata herdados ou adquiridos (como defeitos nos neutrófilos e no sistema complemento) ou na imunidade adaptativa (p. ex., imunodeficiência humoral), todos levando a um aumento na incidência de infecções com bactérias piogênicas. Por exemplo, pacientes com mutações na MYD88, que é uma proteína adaptadora necessária para a sinalização por receptores *Toll-like*, são extremamente suscetíveis a infecções pneumocócicas necrosantes, ao passo que pacientes com defeitos congênitos na produção de IgA (a principal imunoglobulina das vias aéreas) possuem maiores riscos para o desenvolvimento de pneumonias causadas por organismos encapsulados, tais como pneumococos e *H. influenzae*. Por outro lado, defeitos na imunidade mediada por células T_H1 levam, principalmente, à maior ocorrência de infecções com microrganismos intracelulares, como micobactérias atípicas. Com muito mais frequência, os mecanismos de defesa imunológica do hospedeiro sofrem interferência de escolhas de estilo de vida. Por exemplo, o tabagismo compromete a limpeza mucociliar e a atividade dos macrófagos pulmonares, e o álcool prejudica a função neutrofílica, além dos reflexos de tosse e da epiglote (aumentando, assim, o risco de aspiração).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As pneumonias bacterianas são classificadas de acordo com seu agente etiológico específico ou, caso nenhum agente possa ser isolado, com base no contexto clínico em que acontece a infecção. Ao todo, sete situações clínicas distintas são reconhecidas, cada uma associada a um grupo bastante distinto de patógenos (resumidos na Tabela 13.5). Portanto, o contexto clínico pode ser um bom guia na escolha empírica da terapia antimicrobiana.

Tabela 13.5

As Síndromes Pneumônicas e os Patógenos Implicados

Pneumonia Bacteriana Adquirida na Comunidade

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Staphylococcus aureus

Legionella pneumophila

Enterobacteriaceae *(Klebsiella pneumoniae)* e *Pseudomonas* spp.

Mycoplasma pneumoniae

Chlamydia pneumoniae

Coxiella burnetii (febre Q)

Pneumonia Viral Adquirida na Comunidade

Vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano, vírus da parainfluenza (crianças); vírus da influenza A e B (adultos); adenovírus (recrutas militares)

Pneumonia Nosocomial

Bastonetes Gram-negativos pertencendo às *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* spp., *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*) e *Pseudomonas* spp.

S. aureus (geralmente resistente à meticilina)

Pneumonia por Aspiração

Flora oral anaeróbia *(Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium, Peptostreptococcus)*, juntamente com bactérias aeróbias (*S. pneumoniae, S. aureus, H. influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*)

Pneumonia Crônica

Nocardia

Actinomyces

Granulomatosa: *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias atípicas, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*

Pneumonia Necrosante e Abscesso Pulmonar

Bactérias anaeróbias (extremamente comuns), com ou sem infecção aeróbia mista

S. aureus, K. Pneumoniae, Streptococcus pyogenes e pneumococo tipo 3 (incomum)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pneumonia no Hospedeiro Imunocomprometido

Citomegalovírus

Pneumocystis jiroveci

Complexo *Mycobacterium avium* (CMA)

Aspergilose invasiva

Candidíase invasiva

Organismos bacterianos, virais e fúngicos "usuais" (listados anteriormente)

Pneumonias Bacterianas Adquiridas na Comunidade

As pneumonias bacterianas frequentemente surgem após uma infecção viral de trato respiratório superior. O *S. pneumoniae* (p. ex., o pneumococo) é a causa mais comum de pneumonia aguda adquirida na comunidade e é a primeira que será discutida, seguida por outros patógenos relativamente comuns.

Streptococcus pneumoniae

As infecções pneumocócicas ocorrem com frequência aumentada em dois contextos clínicos: (1) doenças crônicas, como ICC, DPOC ou diabetes; e (2) defeitos na produção de imunoglobulinas congênitos ou adquiridos (p. ex., síndrome da imunodeficiência adquirida [AIDS]). Além disso, a função diminuída ou ausente do baço (p. ex., na anemia falciforme ou após esplenectomia) aumenta significativamente o risco para septicemia pneumocócica fulminante. Cabe lembrar que o baço contém a maior coleção de fagócitos no corpo, e é o principal órgão responsável pela remoção de pneumococos do sangue. O baço também é um importante sítio para a produção de anticorpos contra polissacarídeos, que são os anticorpos mais atuantes na proteção contra bactérias encapsuladas.

A presença de numerosos neutrófilos no escarro contendo os típicos diplococos Gram-positivos em forma de lanceta suporta o diagnóstico de pneumonia pneumocócica; no entanto, é preciso recordar que o *S. pneumoniae* faz parte da flora endógena de 20% dos adultos, de maneira que se podem obter falso-positivos. O isolamento de pneumococos a partir de culturas de sangue é mais específico, porém

******ebook converter DEMO Watermarks*******

menos sensível (na fase inicial da doença, apenas 20% a 30% dos pacientes apresentam cultura sanguínea positiva). Vacinas pneumocócicas contendo polissacarídeos capsulares dos sorotipos comuns são utilizadas em indivíduos com alto risco de septicemia pneumocócica.

Haemophilus influenzae

Tanto a forma encapsulada quanto a não encapsulada do *H. influenzae* são importantes causas de pneumonias adquiridas na comunidade. A forma não encapsulada pode originar um tipo de pneumonia especialmente agressiva, com risco de morte em crianças, frequentemente após uma infecção viral respiratória. Os adultos com risco para o desenvolvimento da infecção são aqueles com doenças pulmonares crônicas, como bronquite crônica, fibrose cística e bronquiectasia. O *H. influenzae* é a causa bacteriana mais comum de exacerbação aguda da DPOC. O *H. influenzae* tipo b encapsulado era uma importante causa de epiglotite e meningite supurativa em crianças, entretanto a vacinação na infância contra este organismo reduziu significativamente os riscos.

Moraxella catarrhalis

A *M. catarrhalis* tem sido cada vez mais reconhecida como uma causa para a pneumonia bacteriana, especialmente em adultos mais idosos. É a segunda causa bacteriana mais comum de exacerbação aguda de DPOC em adultos. Juntamente com o *S. pneumoniae* e o *H. influenzae*, a *M. catarrhalis* é uma das três causas mais frequentes de otite média (infecção do ouvido médio) em crianças.

Staphylococcus aureus

O *S. aureus* é uma importante causa de pneumonia bacteriana secundária em crianças e em adultos saudáveis após doença respiratória viral (p. ex., caxumba em crianças, ou influenza, tanto em crianças quanto em adultos). A pneumonia estafilocócica está associada a uma alta incidência de complicações, tais como abscesso

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pulmonar e empiema. A pneumonia estafilocócica que ocorre em associação a uma endocardite estafilocócica do lado direito é uma séria complicação do uso abusivo de drogas intravenosas. Também é uma importante causa de pneumonia nosocomial (discutida adiante).

Klebsiella pneumoniae

A *K. pneumoniae* é a causa mais frequente de pneumonia por bactérias Gram-negativas. A pneumonia por *Klebsiella* atinge frequentemente indivíduos debilitados e desnutridos, especialmente *etilistas crônicos*. O escarro espesso e gelatinoso é característico, visto que o organismo produz um abundante polissacarídeo capsular viscoso, que o paciente pode ter dificuldade em expelir.

Pseudomonas aeruginosa

Embora seja discutida aqui juntamente com os patógenos adquiridos na comunidade em virtude da associação a infecções na fibrose cística, a infecção por *P. aeruginosa* é mais frequentemente observada em contextos nosocomiais (discutidos adiante). A pneumonia por *Pseudomonas* também é comum em indivíduos neutropênicos, geralmente de forma secundária à quimioterapia; em vítimas de queimaduras extensas; e em pacientes que necessitam ventilação mecânica. A *P. aeruginosa* é propensa a invadir vasos sanguíneos no sítio da infecção, com consequente disseminação extrapulmonar. A bacteremia por *Pseudomonas* é uma doença fulminante, com ocorrência de morte dentro de poucos dias. O exame histopatológico revela organismos invadindo as paredes de vasos sanguíneos necrosados (vasculite por *Pseudomonas*), levando à necrose coagulativa secundária do parênquima pulmonar.

Legionella pneumophila

A *L. pneumophila* é o agente da doença dos legionários, que é um epônimo para as formas epidêmica e esporádica de pneumonia, causadas por este organismo. A febre de Pontiac é uma infecção do trato respiratório superior autolimitada causada pela *L. pneumophila*,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sem sintomas pneumônicos. A *L. pneumophila* cresce em ambientes aquáticos artificiais, como torres de resfriamento por água e dentro do sistema de tubulação de fornecimento doméstico de água potável. Especula-se que a forma de transmissão é pela inalação de organismos em aerossóis ou pela aspiração de água de beber contaminada. A pneumonia por *Legionella* é comum em indivíduos com alguma condição predisponente, como doenças cardíaca, renal, imunológica ou hematológica. Receptores de transplante são especialmente suscetíveis. A pneumonia por *Legionella* pode ser significativamente grave, frequentemente exigindo hospitalização e produzindo taxas de óbito de 30% a 50% dos indivíduos imunossuprimidos. O diagnóstico rápido é facilitado pela demonstração de antígenos de *Legionella* na urina ou por um teste de anticorpos por fluorescência positivo em amostras de escarro; a cultura permanece sendo a modalidade diagnóstica padrão. Testes baseados em PCR podem ser utilizados em secreções brônquicas de casos atípicos.

Mycoplasma pneumoniae

As infecções por micoplasma são especialmente comuns em crianças e jovens. Ocorrem esporadicamente ou como epidemias locais em comunidades fechadas (escolas, acampamentos militares, prisões). Testes para antígenos de *Mycoplasma* e de reação em cadeia da polimerase (PCR) para DNA de *Mycoplasma* estão disponíveis.

Morfologia

A pneumonia bacteriana possui dois padrões de distribuição anatômica: broncopneumonia lobular e pneumonia lobar (Fig. 13.29). No contexto de pneumonias, o termo “consolidação”, utilizado frequentemente, refere-se à “solidificação” do pulmão devido à substituição de ar por exsudato nos alvéolos. A consolidação do pulmão em focos é a característica dominante da **broncopneumonia**, ao passo que a consolidação de uma grande porção de um lobo ou de um lobo inteiro define a **pneumonia lobar**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(Fig. 13.30). Estas categorizações anatômicas podem ser difíceis de ser aplicadas a casos individuais, pois pode haver sobreposição dos padrões. Os focos de consolidação podem evoluir e se tornar confluentes com o passar do tempo, produzindo, assim, uma consolidação lobar completa. Além disso, os mesmos organismos podem formar qualquer um dos padrões, dependendo da suscetibilidade do paciente. O mais importante sob o ponto de vista clínico é a identificação do agente causal e a determinação da extensão da doença.

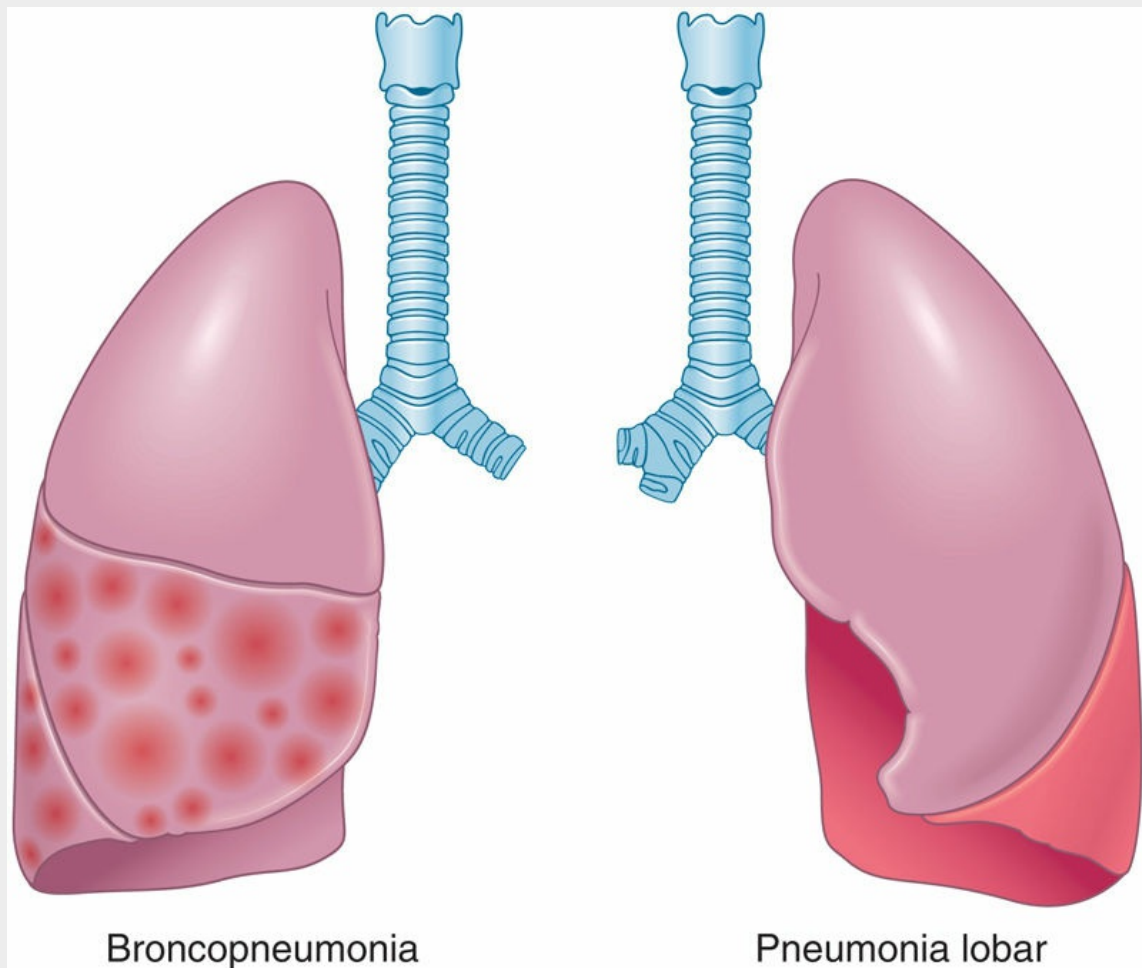



FIGURA 13.29 A distribuição anatômica da broncopneumonia e da pneumonia lobar, afetando os lobos inferiores do pulmão.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 13.30 Pneumonia lobar com hepatização cinzenta. O lobo inferior encontra-se uniformemente consolidado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Para a **pneumonia lobar**, foram descritos classicamente quatro estágios de resposta inflamatória. No primeiro estágio, de **congestão**, o pulmão encontra-se pesado, úmido e vermelho. Caracteriza-se por ingurgitamento vascular, líquido intra-alveolar contendo poucos neutrófilos e, frequentemente, a presença de numerosas bactérias. O estágio de **hepatização vermelha**, que se segue, é marcado por exsudação confluente maciça, conforme neutrófilos, hemácias e fibrina preenchem os espaços alveolares (Fig. 13.31A). O exame macroscópico revela lobo vermelho, firme e sem ar, com consistência semelhante a fígado, daí o termo hepatização. O estágio seguinte, de **hepatização cinzenta**, é caracterizado por uma desintegração progressiva das hemácias e a persistência de um exsudato fibrinossupurativo (Fig. 13.31B), resultando na alteração de cor para cinza-amarronzado. No estágio final, de **resolução**, o exsudato nos espaços alveolares é degradado por digestão enzimática para produzir *debris* granulares semifluidos que podem ser reabsorvidos, ingeridos por macrófagos, expectorados, ou organizados pelos fibroblastos que proliferam em sua direção (Fig. 13.31C). A reação fibrinosa pleural à inflamação subjacente é normalmente observada nos estágios iniciais, caso a consolidação se estenda à superfície **(pleurite)**. Pode se resolver ou passar por organização, resultando em espessamento fibroso ou adesões permanentes.

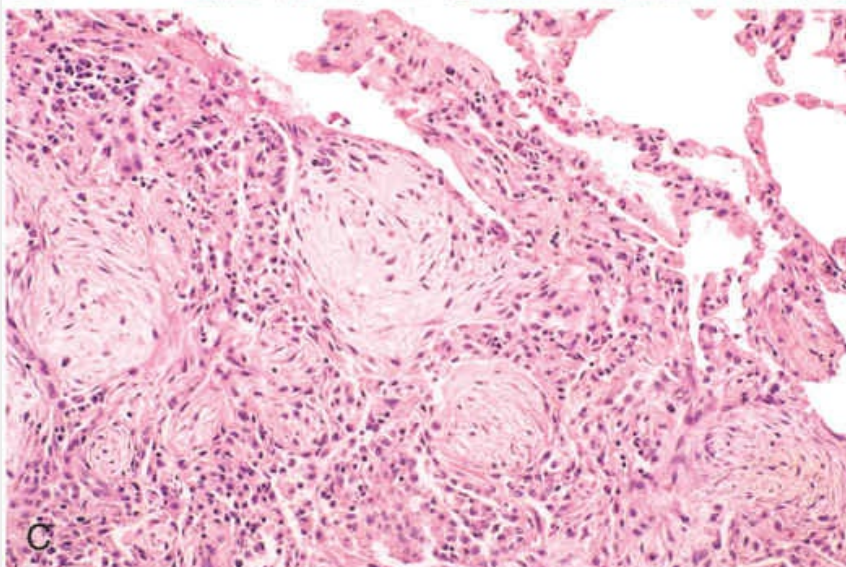
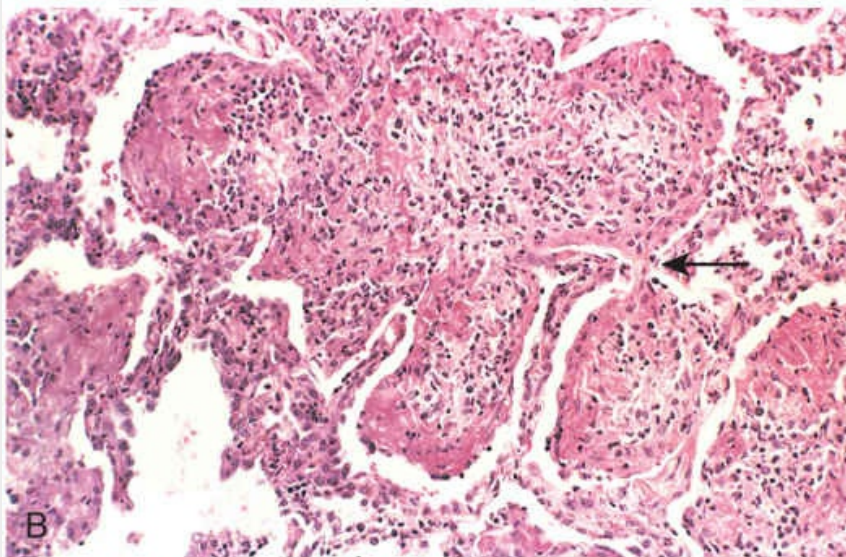
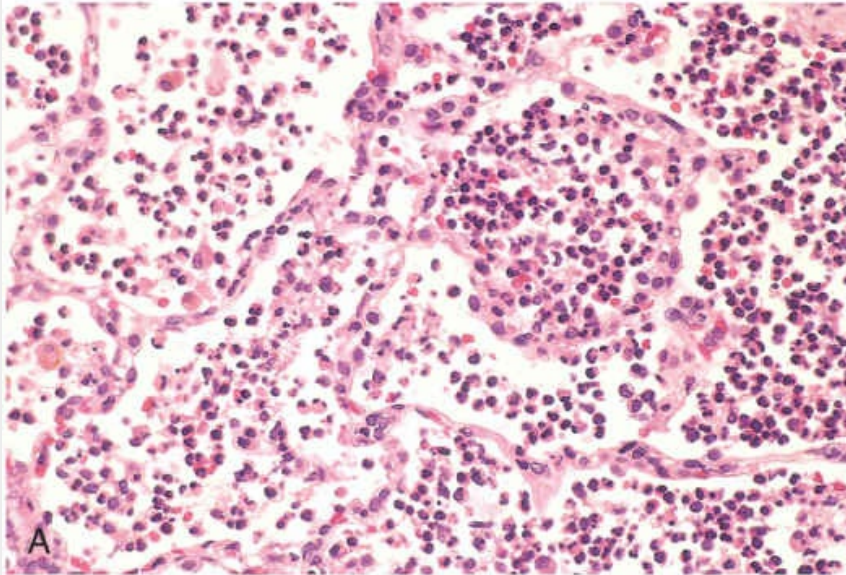
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 13.31 (A) Pneumonia aguda. Os capilares septais congestos e o intenso exsudato neutrofílico para o interior dos alvéolos correspondem à hepatização vermelha inicial. As redes de fibrina ainda não estão formadas. (B) Organização inicial de exsudatos intra-alveolares, observados nas áreas passando através dos poros de Kohn *(seta)*. (C) Pneumonia em organização avançada, evidenciando a transformação dos exsudatos em massas fibromixoides, ricamente infiltradas por macrófagos e fibroblastos.

Os focos de **broncopneumonia** são áreas consolidadas de inflamação supurativa aguda. A consolidação pode estar confinada a um lobo, porém, é mais frequentemente multilobar, sendo comumente bilateral e basal, devido à tendência de as secreções descerem para os lobos inferiores pela ação da gravidade. Lesões bem desenvolvidas são ligeiramente elevadas, secas, granulares, cinza-avermelhadas a amarelas, e com margens pouco delimitadas. Histologicamente, um exsudato rico em neutrófilos preenche os brônquios, bronquíolos e espaços alveolares adjacentes (Fig. 13.31A).

As complicações da pneumonia incluem (1) destruição e necrose teciduais, levando à **formação de abscessos**; (2) disseminação da infecção para a cavidade pleural, causando a reação fibrinossupurativa intrapleural conhecida como **empiema**; e (3) **disseminação bacterêmica** para válvulas cardíacas, pericárdio, cérebro, rins, baço ou articulações, gerando abscessos metastáticos, endocardite, meningite ou artrite supurativa.

Características Clínicas

Os principais sintomas da pneumonia bacteriana aguda adquirida na comunidade são o início abrupto, com febre alta, calafrios e tosse produzindo escarro mucopurulento; alguns pacientes podem apresentar hemoptise. A pleurite, quando presente, é acompanhada por dor pleurítica e atrito pleural. O lobo inteiro encontra-se radiopaco na pneumonia lobar, ao passo que a broncopneumonia gera opacidades focais.

O quadro clínico modifica-se significativamente pela administração de antibióticos efetivos. Os pacientes tratados podem se tornar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

relativamente afebris e com poucos sinais clínicos dentro de 48 a 72 horas após o início da terapia antibiótica. A identificação do organismo e a determinação de sua sensibilidade antibiótica são os pilares da terapia. Atualmente, menos de 10% dos pacientes com pneumonia, grave o suficiente para exigir hospitalização, sucumbem. Na maioria dos casos, a morte se dá em decorrência de uma complicação, como empiema, meningite, endocardite ou pericardite, ou devido a alguma influência predisponente, como debilidade ou etilismo crônico.

Pneumonias Virais Adquiridas na Comunidade

As causas mais comuns das pneumonias virais adquiridas na comunidade são vírus influenza tipos A e B, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano, adenovírus, rinovírus, vírus da rubéola e vírus da varicela (Tabela 13.5). Quase todos estes agentes também causam infecções do trato respiratório superior ("resfriado comum").

Estes vírus patológicos compartilham a tendência a infectar e danificar o epitélio respiratório, produzindo uma resposta inflamatória. Quando o processo se estende até os alvéolos geralmente há inflamação intersticial, entretanto algum extravasamento de líquido para os espaços alveolares também pode ocorrer, de forma que, nas radiografias torácicas, as alterações podem simular as de pneumonias bacterianas. Desta forma, não é possível diferenciar as pneumonias bacterianas das virais com base somente na aparência radiográfica. Além disso, as lesões que levam à necrose do epitélio respiratório inibem a lavagem mucociliar e predispõem a infecções bacterianas secundárias. Estas sérias complicações da infecção viral tendem a ocorrer mais em crianças, idosos, pacientes desnutridos, etilistas e indivíduos imunossuprimidos.

Morfologia

Os padrões morfológicos nas pneumonias virais são semelhantes. O

******ebook converter DEMO Watermarks*******

processo pode ocorrer em focos ou pode envolver os lobos inteiros, uni ou bilateralmente. À macroscopia, as áreas afetadas encontram-se congestas, vermelho-azuladas e subcrepitantes. Ao exame histológico, a **reação inflamatória encontra-se predominantemente confinada às paredes dos alvéolos** (Fig. 13.32). Os septos são alargados e edemaciados; geralmente, contêm um infiltrado inflamatório mononuclear de linfócitos, macrófagos e, ocasionalmente, plasmócitos. Na apresentação clássica, os espaços alveolares nas pneumonias virais são livres de exsudato celular. Nos casos mais graves, no entanto, pode se desenvolver plena lesão alveolar difusa, com formação de membranas hialinas. Nos casos menos graves e sem complicações, a diminuição da intensidade da doença é seguida por uma reconstrução da arquitetura normal. A sobreposição de infecção bacteriana, como se pode esperar, leva a um quadro histológico misto.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

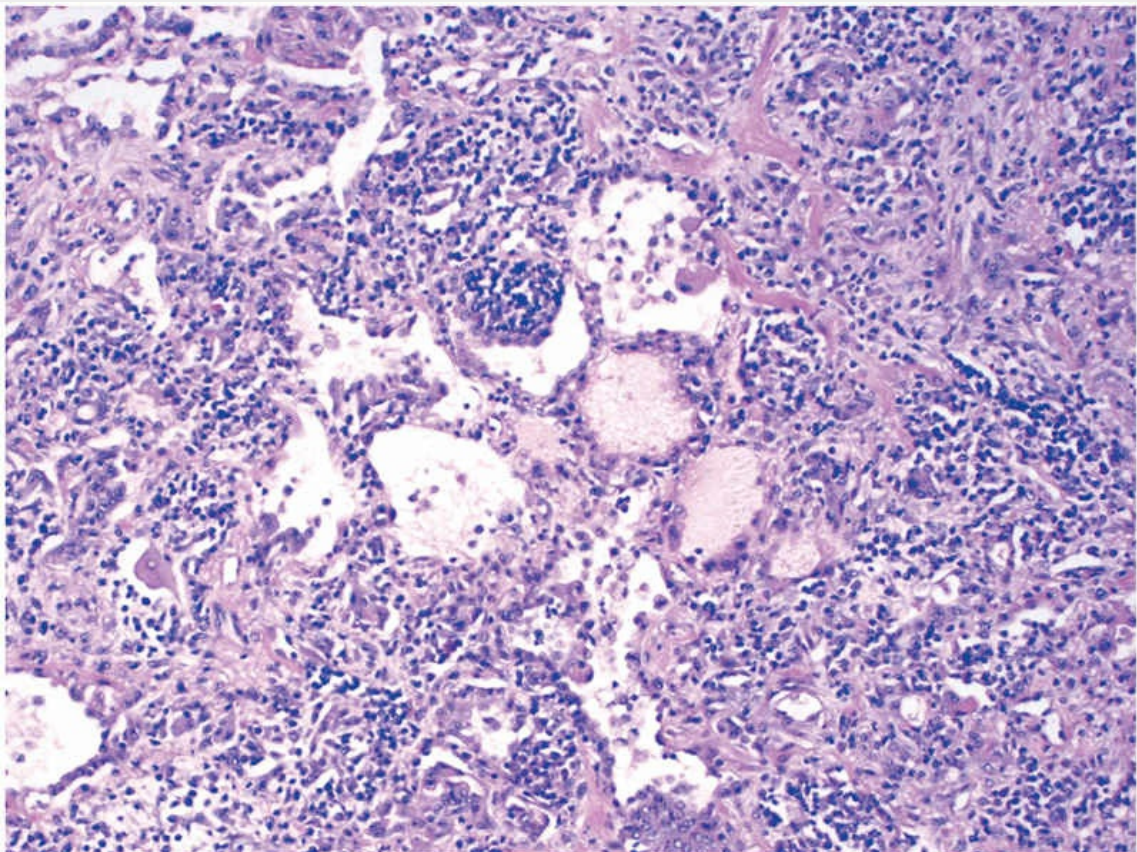



FIGURA 13.32 Pneumonia viral. As paredes alveolares espessas encontram-se infiltradas por linfócitos e alguns plasmócitos, que transbordam sobre os espaços alveolares. Observe o edema alveolar focal *(centro)* e a fibrose inicial *(superior direito)*.

Características Clínicas

O curso clínico da pneumonia viral é extremamente variado. Ela pode simular uma infecção de trato respiratório superior grave ou um resfriado não diagnosticado; pode, ainda, manifestar-se como uma infecção fulminante, com risco de morte em pacientes imunocomprometidos. A apresentação inicial é, geralmente, uma doença febril não específica e aguda, caracterizada por febre, dor de cabeça e mal-estar e, mais adiante, tosse com pouco escarro. A localização do exsudato inflamatório nas paredes alveolares impede a oxigenação do sangue que percorre os espaços aéreos afetados, o que, por sua vez, causa uma incompatibilidade entre ventilação e perfusão. Assim, o grau de angústia respiratória comumente parece desproporcional aos achados físicos e radiográficos. A identificação do agente causal pode ser uma tarefa difícil.

Infecções por Influenza

Possivelmente nenhuma outra doença transmissível gera tanta preocupação pública no mundo desenvolvido quanto a ameaça de uma epidemia por influenza. O vírus da influenza é um vírus RNA de filamento único, unido por uma nucleoproteína que determina o tipo de vírus – A, B ou C. A superfície viral possui uma bicamada lipídica contendo a hemaglutinina e a neuraminidase virais, que determinam o subtipo (p. ex., H1N1, H3N2). Os anticorpos do hospedeiro contra a hemaglutinina e a neuraminidase previnem e amenizam, respectivamente, uma futura infecção pelo vírus influenza. Os vírus tipo A infectam humanos, suínos, equinos e aves, e são a principal causa de infecções *pandêmicas* e *epidêmicas* por influenza. Epidemias por influenza ocorrem por meio de mutações dos antígenos de hemaglutinina e neuraminidase, que permitem que o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vírus evada a maior parte dos anticorpos do hospedeiro *(drift antigênico)*. As pandemias, que possuem duração mais longa e que são mais disseminadas que as epidemias, podem ocorrer quando tanto a hemaglutinina quanto a neuraminidase são substituídas por meio de recombinação de segmentos de RNA com os de vírus de animais, tornando todos os animais suscetíveis ao novo vírus da influenza *("shift" antigênico)*. As vacinas contra influenza disponíveis no mercado fornecem proteção razoável contra a doença, especialmente em crianças vulneráveis e idosos.

O estudo de pandemias passadas tem fornecido uma maior clareza quanto a pandemias futuras. A análise de DNA de genomas virais obtidos dos pulmões de um soldado que faleceu na grande pandemia de influenza de 1918, que matou de 20 a 40 milhões de indivíduos por todo o mundo, identificou sequências de influenza suína, o que condiz com o fato deste vírus ter se originado a partir de um *shift* antigênico. A primeira pandemia por gripe deste século, em 2009, também resultou de um shift antigênico envolvendo um vírus de origem suína. Ela gerou infecções especialmente graves em jovens, aparentemente porque os adultos mais velhos possuíam anticorpos contra antigas linhagens de influenza, que conferiram certa proteção. Determinadas comorbidades, tais como diabetes, doença cardíaca, doença pulmonar e imunossupressão também estavam associadas a um risco aumentado para a infecção grave.

Qual, então, poderá ser a fonte da próxima grande pandemia? Uma preocupação está centrada na influenza aviária que, normalmente infecta somente aves. Uma linhagem aviária – o tipo H5N1 – disseminou-se pelo mundo em aves domésticas e selvagens. Até setembro de 2015, aproximadamente 700 infecções pelo vírus da influenza H5N1 e 400 mortes de humanos (de 15 países) foram notificadas à Organização Mundial de Saúde (OMS). Quase todos os casos foram adquiridos pelo contato próximo com aves domésticas; a maioria das mortes resultaram de pneumonia. Felizmente, a transmissão do vírus aviário H5N1 atual é ineficiente. Entretanto, caso o vírus influenza H5N1 seja recombinado com uma influenza que seja altamente infecciosa em humanos, poderá surgir uma linhagem que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

seja capaz de manter a transmissão entre humanos (e, assim, causar a próxima pandemia).

Resumo

Pneumonias agudas

- O *S. Pneumoniae* (pneumococo) é a causa mais comum de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e geralmente possui padrão de envolvimento lobar.
- Morfologicamente, as pneumonias lobares evoluem através de quatro estágios: congestão, hepatização vermelha, hepatização cinzenta e resolução.
- Outras causas comuns de pneumonias bacterianas na comunidade são *H. influenzae* e *M. catarrhalis* (ambas associadas a exacerbações agudas de DPOC), *S. aureus* (em geral, secundário a infecções respiratórias virais), *K. pneumoniae* (observado em etilistas), *P. aeruginosa* (observada em indivíduos com fibrose cística, em vítimas de queimaduras e em pacientes com neutropenia), e *L. pneumophila*, identificada especialmente em receptores de transplante de órgãos.
- As pneumonias virais caracterizam-se pela angústia respiratória desproporcional aos sinais clínicos e radiográficos, e por inflamação predominantemente restrita aos septos alveolares, mantendo os alvéolos livres, de uma maneira geral.
- Dentre as causas comuns de pneumonia viral encontram-se influenza A e B, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano, vírus da parainfluenza e adenovírus.

Pneumonias Adquiridas em Hospital

As pneumonias nosocomiais, ou adquiridas em hospital, são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

infecções pulmonares adquiridas durante o período de uma internação hospitalar. Estas infecções não somente possuem impacto negativo sobre o curso clínico dos pacientes acometidos, como também elevam os custos da assistência médica. As infecções nosocomiais são comuns em indivíduos hospitalizados com alguma doença subjacente grave, em imunossuprimidos, ou em indivíduos sob regimes prolongados de antibioticoterapia. Os pacientes sob ventilação mecânica encontram-se dentro de um grupo de risco especialmente alto, e as infecções adquiridas neste contexto denominam-se *pneumonia associada à ventilação mecânica*. Bastonetes Gram-negativos (membros da família *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas* spp.) e o *S. Aureus* são os isolados mais frequentes; ao contrário das pneumonias adquiridas na comunidade, o *S. Pneumoniae* não é um patógeno comum no ambiente hospitalar.

Pneumonia por Aspiração

A pneumonia por aspiração ocorre em pacientes debilitados ou naqueles que aspiram conteúdos gástricos quando inconscientes (p. ex., após um acidente vascular encefálico) ou durante vômitos repetidos. Os indivíduos acometidos apresentam reflexos de vômito e de deglutição anormais, o que pode facilitar a aspiração. A pneumonia que se segue é parcialmente química, devido aos efeitos extremamente irritantes do ácido gástrico, e parcialmente bacteriana. Geralmente, mais de um organismo é recolhido nas culturas, sendo os aeróbios mais comuns que os anaeróbios (Tabela 13.5). A pneumonia por aspiração é, muitas vezes, necrosante, seguindo um curso clínico fulminante, e é a causa mais frequente de morte nos indivíduos com predisposição à aspiração. Nos que sobrevivem, a formação de abscesso é uma complicação comum. A microaspiração, por outro lado, ocorre em muitos indivíduos, especialmente naqueles com refluxo gastroesofágico, e pode exacerbar outras doenças pulmonares, sem, no entanto, levar à pneumonia.

Abscesso Pulmonar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Abscesso pulmonar **refere-se a uma área localizada de necrose supurativa no parênquima pulmonar, que resulta na formação de uma ou mais cavidades grandes.** O organismo responsável pode ser introduzido no pulmão por meio de qualquer um dos seguintes mecanismos:

- *Aspiração do material infectante* de dentes cariados, de tonsilas ou seios paranasais. Isto pode ocorrer durante cirurgia oral, anestesia, coma ou intoxicação alcoólica e em pacientes com reflexos de tosse comprometidos.
- Aspiração de conteúdo gástrico, usualmente acompanhado por microrganismos infecciosos originários da orofaringe.
- *Como complicação de pneumonias bacterianas necrosantes,* especialmente as causadas por *S. Aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *K. Pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., e, mais raramente, pneumococos tipo 3. Infecções micóticas e bronquiectasia também podem gerar abscessos pulmonares.
- *Obstrução brônquica,* particularmente com carcinoma broncogênico obstruindo um brônquio ou um bronquíolo. Drenagem comprometida, atelectasias distais e aspiração de sangue podem contribuir para o desenvolvimento de abscessos. Um abscesso também pode se formar em uma porção necrótica e escavada de um tumor.
- *Embolia séptica,* proveniente de endocardite infecciosa do lado direito do coração.
- Além dos mecanismos citados, abscessos pulmonares também podem se originar a partir da *disseminação hematogênica de bactérias* originárias de uma infecção piogênica disseminada. Isto ocorre mais caracteristicamente na bacteremia estafilocócica, com frequente formação de múltiplos abscessos pulmonares.

Bactérias anaeróbias podem estar presentes em quase todos os abscessos pulmonares, e são os únicos isolados em um a dois terços dos casos. Os anaeróbios encontrados mais frequentemente são os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

comensais normalmente presentes na cavidade oral, principalmente espécies de *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bacterioides*, *Peptostreptococcus* e estreptococos microaerófilos.

Morfologia

O diâmetro dos abscessos varia desde poucos milímetros a grandes cavidades de 5 a 6 cm. A localização e o número de abscessos dependem da forma pela qual se desenvolvem. Os abscessos pulmonares decorrentes da aspiração de material infectante são **mais comuns no lado direito** (com suas passagens aéreas mais verticais) que no lado esquerdo, e quase todos são únicos. No lado direito, tendem a ocorrer no segmento posterior do lobo superior e nos segmentos apicais do lobo inferior, visto que estas localizações refletem o provável curso do material aspirado quando o paciente se encontra reclinado. Os abscessos que se desenvolvem durante o curso de uma pneumonia ou uma bronquiectasia são comumente múltiplos, basais e difusamente espalhados. Êmbolos sépticos e abscessos que surgem a partir da disseminação hematogênica são, muitas vezes, múltiplos, e podem afetar qualquer região dos pulmões.

À medida que o foco de supuração aumenta, ele quase inevitavelmente se rompe nas vias aéreas. Portanto, o exsudato confinado pode ser parcialmente drenado, formando um nível hidroaéreo ao exame radiográfico. Por vezes, os abscessos podem ser romper no interior da cavidade pleural, produzindo fístulas broncopleurais, resultando em **pneumotórax** ou **empiema**. Outras complicações podem surgir a partir da embolização de material séptico para o cérebro, gerando meningite ou abscesso cerebral. O exame histológico, conforme esperado em relação a qualquer abscesso, revela a presença de foco supurativo circundado por quantidades variáveis de cicatrização fibrosa e infiltrado mononuclear (linfócitos, plasmócitos, macrófagos), dependendo da cronicidade da lesão.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

As manifestações de um abscesso pulmonar são muito semelhantes às da bronquiectasia e incluem tosse intensa, que normalmente gera abundante escarro purulento ou sanguinolento, e com mau cheiro; ocasionalmente, pode haver hemoptise. Picos de febre e mal-estar são comuns. Também podem ocorrer baqueteamento digital, perda de peso e anemia. Abscessos ocorrem em 10 a 15% dos pacientes com carcinoma broncogênico; portanto, quando há suspeita de abscesso pulmonar em um idoso, deve-se considerar um carcinoma subjacente. Em casos crônicos, pode se desenvolver amiloidose secundária (Cap. 5). O tratamento inclui antibioticoterapia e, caso seja necessária, drenagem cirúrgica. Ao todo, a taxa de mortalidade encontra-se na faixa dos 10%.

Pneumonias Crônicas

Na maioria das vezes, nos indivíduos imunocompetentes, a pneumonia crônica é uma lesão localizada, com ou sem o envolvimento de linfonodos regionais. Tipicamente ocorre uma inflamação granulomatosa causada por bactérias (p. ex., *M. tuberculosis*) ou fungos. Em pacientes imunocomprometidos, como aqueles com doenças debilitantes, sob regimes imunossupressores ou com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ver adiante), a apresentação usual é a doença generalizada, em virtude da disseminação do organismo causal. A tuberculose é, de longe, a entidade mais importante dentro do espectro das pneumonias crônicas.

Tuberculose

A tuberculose é uma doença granulomatosa crônica transmissível causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Geralmente envolve os pulmões, porém pode afetar qualquer órgão ou tecido no corpo.

Epidemiologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a tuberculose a causa mais comum de morte decorrente de um único agente infeccioso. Estima-se que 1,7 bilhões de indivíduos sejam infectados pelo mundo, com 8 a 10 milhões de novos casos e 1,5 milhões de mortes por ano. No mundo ocidental, as mortes por tuberculose tiveram pico em 1800 e foram decaindo constantemente ao longo dos anos 1800 e 1900. No entanto, em 1984, o declínio na quantidade de novos casos foi interrompido abruptamente, como consequência do aumento da incidência de tuberculose em indivíduos infectados pelo HIV. Desde 1992, devido a uma intensa vigilância pública de saúde e à profilaxia da tuberculose em indivíduos imunossuprimidos, a incidência de tuberculose em indivíduos nascidos nos Estados Unidos tornou a cair. Em 2014, houve, aproximadamente, 9.400 novos casos de tuberculose ativa nos Estados Unidos, quase 60% destes ocorrendo em imigrantes de países onde a tuberculose é endêmica.

A tuberculose surge em condições de pobreza, aglomerações e de doenças crônicas debilitantes. Nos Estados Unidos, a tuberculose é uma doença de idosos, pobres em ambiente urbano, pacientes com AIDS e membros de comunidades de minorias. Nos Estados Unidos, os afrodescendentes, indígenas, inuítes (do Alaska), hispânicos e imigrantes do sudeste asiático apresentam taxas mais altas da doença quando comparados com outros segmentos da população. Algumas doenças também aumentam o risco, como diabetes melito, linfoma de Hodgkin, doença pulmonar crônica (especialmente a silicose), insuficiência renal crônica, desnutrição, etilismo e imunossupressão. Nas regiões do mundo onde a infecção por HIV é predominante, ela é o fator de risco dominante para o desenvolvimento da tuberculose.

É importante diferenciar *infecção* de *doença*. A infecção implica disseminação de um foco contendo organismos, os quais podem ou não causar lesões teciduais clinicamente significativas (ou seja, doença). Embora outras vias possam estar envolvidas, a maioria das infecções é adquirida pela transmissão direta de pessoa a pessoa, por meio de gotículas contendo organismos de um caso ativo para um hospedeiro suscetível. Na maioria dos indivíduos, desenvolve-se um foco assintomático e autolimitado de infecção pulmonar, embora,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

menos comumente, a tuberculose primária possa gerar febre e efusões pulmonares. Geralmente, a única evidência de infecção, quando há alguma, é um minúsculo nódulo fibrocalcificado no sítio da infecção. Organismos viáveis podem permanecer dormentes nestes locais durante décadas e, possivelmente, até mesmo por toda a vida do hospedeiro. Estes indivíduos são infectados, porém não possuem a doença ativa; portanto, não transmitem os organismos a outros. Contudo, caso suas defesas imunológicas sejam reduzidas, a infecção pode ser reativada, produzindo doença transmissível e potencialmente fatal.

A infecção por *M. tuberculosis* geralmente leva ao desenvolvimento de hipersensibilidade tardia, que pode ser detectada pelo teste da tuberculina (Mantoux). Cerca de 2 a 4 semanas após o início da infecção, a injeção intradérmica de 0,1 mL de derivado proteico purificado (PPD) estéril induz a formação de um nódulo endurecido visível e palpável (mínimo de 5 mm de diâmetro) com pico em 48 a 72 horas. Por vezes, é necessário utilizar maior quantidade de PPD para gerar a reação; em contrapartida, infelizmente, em alguns indivíduos a dose padrão pode produzir uma lesão grande e necrosante. Um resultado positivo no teste da tuberculina significa que houve hipersensibilidade mediada por células aos antígenos da tuberculose, mas não permite diferenciação entre infecção e doença. Uma limitação bem reconhecida deste teste é que reações falso-negativas (ou anergia ao teste cutâneo) podem ser produzidas por algumas infecções virais, sarcoidose, desnutrição, linfoma de Hodgkin, imunossupressão e, particularmente, tuberculose ativa grave. Reações falso-positivas podem resultar de infecção por micobactérias atípicas.

Cerca de 80% da população de alguns países asiáticos e africanos é tuberculina-positiva. Por outro lado, em 2012, aproximadamente 5% a 10% da população dos Estados Unidos era tuberculina-positiva, demonstrando a importante diferença entre as taxas de exposição ao bacilo da tuberculose. Em geral, 3% a 4% dos indivíduos previamente não expostos adquirem tuberculose ativa durante o primeiro ano após a "conversão tuberculínica", e não mais do que 15% a adquirem após este período. Portanto, somente uma pequena fração dos que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

contraem uma infecção efetivamente desenvolvem a doença ativa.

Etiologia

As micobactérias são delgados bastonetes ácido-resistentes que possuem altas quantidades de lipídeos complexos que prontamente se unem ao corante Ziehl-Neelsen (carbolfucsina) e, subsequentemente, resistem à descoloração. O *M. tuberculosis hominis* é responsável pela maioria dos casos de tuberculose; o reservatório da infecção é tipicamente encontrado em indivíduos com doença pulmonar ativa. A transmissão é geralmente direta, por meio da inalação de microrganismos em aerossóis gerados por expectoração, ou pela exposição a secreções contaminadas de indivíduos infectados. A tuberculose de orofaringe ou intestinal contraída pela ingestão de leite contaminado com *Mycobacterium bovis* é, atualmente, rara, exceto em países onde há vacas leiteiras com tuberculose e venda de leite não pasteurizado. Outras micobactérias, especialmente as do complexo *Mycobacterium avium*, são muito menos virulentas que o *M. tuberculosis* e raramente causam doença em indivíduos imunocompetentes. Contudo, causam doença em 10% a 30% de pacientes com AIDS.

Patogenia

A patogenia da tuberculose em um indivíduo imunocompetente, sem exposição prévia, está centrada no desenvolvimento da imunidade mediada por células, que confere resistência ao organismo e leva ao desenvolvimento de hipersensibilidade a antígenos tuberculosos. As características patológicas da tuberculose, como granulomas caseosos e cavitação, são decorrentes da hipersensibilidade tecidual deletéria, que faz parte da resposta imune do hospedeiro. Como as células efetoras tanto para a imunidade protetora quanto para a hipersensibilidade deletéria são as mesmas, a apresentação da hipersensibilidade tecidual também sinaliza a aquisição de imunidade para o organismo. A sequência de eventos, desde a inalação do inóculo infeccioso, até a contenção do foco primário, está demonstrada na Fig. 13.33 e pode ser delineada da seguinte maneira:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Entrada nos macrófagos.* Uma linhagem virulenta de micobactéria consegue entrar nos endossomos dos macrófagos, num processo mediado por diversos receptores de macrófagos, como receptor de manose e receptores do complemento, que reconhecem inúmeros componentes das paredes celulares micobacterianas.
- *Replicação nos macrófagos.* Uma vez internalizados, os organismos inibem as respostas microbicidas normais, prevenindo a fusão dos lisossomos com o vacúolo fagocítico e permitindo que a micobactéria persista e prolifere. Portanto, a fase mais inicial da tuberculose primária (as primeiras três semanas), num paciente não sensibilizado, é caracterizada pela proliferação bacilar nos macrófagos alveolares pulmonares e nos espaços aéreos, eventualmente levando a bacteremia e disseminação dos organismos para múltiplos sítios. Apesar da bacteremia, a maioria dos indivíduos neste estágio é assintomática ou apresenta enfermidade branda, semelhante à gripe.
- *Desenvolvimento de imunidade mediada por células.* Isto ocorre aproximadamente três semanas após a exposição. Os antígenos micobacterianos processados alcançam os linfonodos de drenagem e são apresentados às células T CD4 por células dendríticas e macrófagos. Sob influência da IL-12 secretada por macrófagos, são geradas células T CD4+ do subgrupo T_H1, capazes de secretar IFN-γ.
- *Ativação macrofágica mediada por células T e morte de bactérias.* O IFN-γ liberado pelas células T CD4+ do subgrupo T_H1 é crucial para a ativação dos macrófagos. Os macrófagos ativados, por sua vez, liberam vários mediadores, e regulam positivamente a expressão de genes com importantes efeitos: (1) TNF – responsável pelo recrutamento de monócitos que, por sua vez, sofrem ativação e diferenciação para "histiócitos epitelioides", que caracterizam a resposta granulomatosa; (2) óxido nítrico-sintase induzível (iNOS) – aumenta os níveis de óxido nítrico (NO), ajudando a criar intermediários de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nitrogênio reativos, os quais parecem ser particularmente importantes para a eliminação das micobactérias; e (3) peptídeos antimicrobianos (defensinas) – também são tóxicos para as micobactérias.

- *Inflamação granulomatosa e lesão tecidual.* **Além de estimular os macrófagos a eliminarem as micobactérias, a resposta de T_H1 rege a formação dos granulomas e da necrose caseosa.** Os macrófagos ativados pelo IFN-γ diferenciam-se nos "histiócitos epitelioides" que se agregam para formar granulomas; algumas células epitelioides podem se fundir, formando células gigantes. Em muitos indivíduos, esta resposta interrompe a infecção antes de haver destruição tecidual significativa ou mesmo doença. Em outros indivíduos, com deficiência imunológica devido à idade ou à imunossupressão, a doença progride e a resposta imune contínua leva à necrose caseosa. Os macrófagos ativados também secretam TNF e quimiocinas, os quais promovem o recrutamento de mais monócitos. A importância do TNF é evidenciada pelo fato de que pacientes com artrite reumatoide tratados com um antagonista para TNF possuem maiores riscos de reativação de tuberculose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

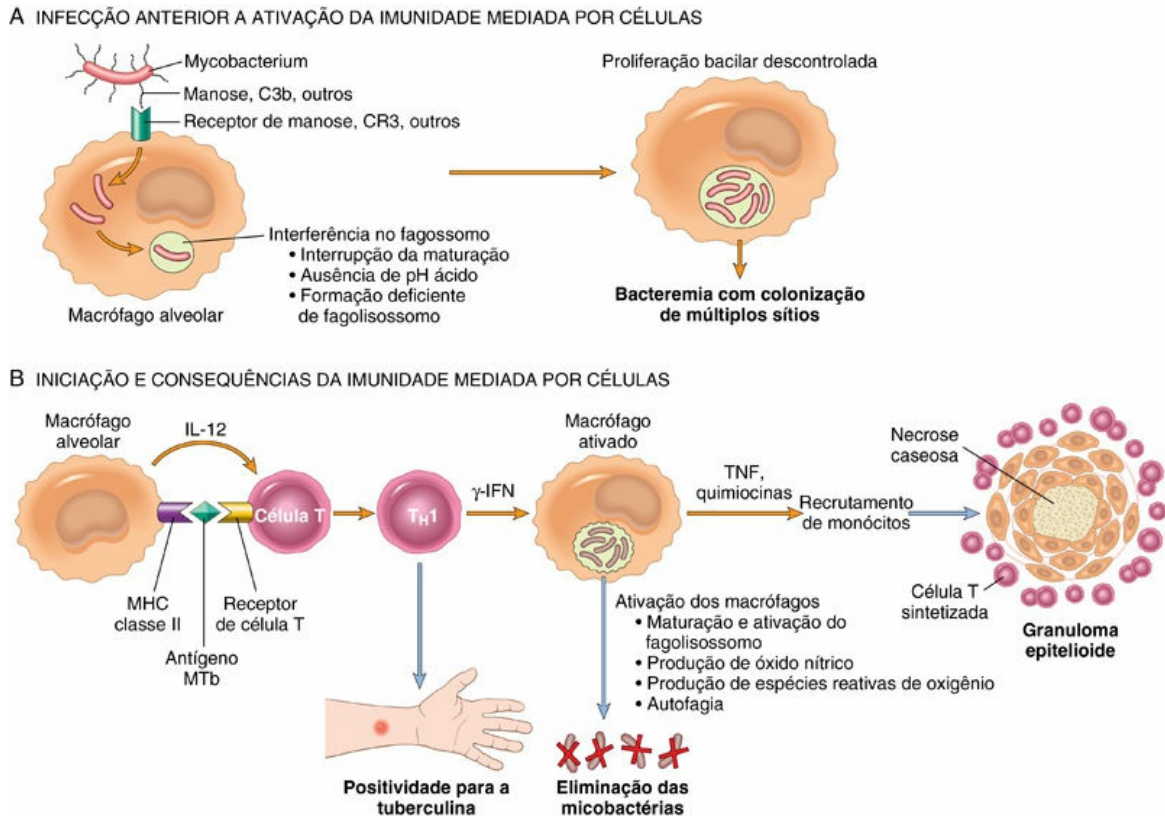



FIGURA 13.33 A sequência de eventos na evolução da tuberculose pulmonar primária. Esta sequência inicia-se com a inalação de cepas virulentas de *Mycobacterium* e culmina com o desenvolvimento de imunidade e hipersensibilidade tardia ao organismo. (A) Eventos que ocorrem nas primeiras 3 semanas após a exposição. (B) Eventos subsequentes. O desenvolvimento de resistência ao organismo é acompanhado pela conversão para um resultado positivo no teste cutâneo de tuberculina. As células e bactérias não estão desenhadas em escala. *IFN-γ:* Interferon γ; *iNOS:* óxido nítrico sintase induzível; *MHC:* complexo principal de histocompatibilidade; *MTb: Mycobacterium tuberculosis*; *TNF:* fator de necrose tumoral.

Em síntese, a imunidade à infecção por tuberculose é mediada, primariamente, pelas células T_H1, que estimulam os macrófagos a eliminarem as micobactérias. Esta resposta imune é amplamente efetiva, porém tem como preço a se pagar a hipersensibilidade e a destruição tecidual que a acompanha. Defeitos em qualquer um dos passos de uma resposta de células T T_H1 (incluindo-se IL-12, IFN-γ, TNF ou produção de NO) podem levar a granulomas malformados, ausência de resistência e progressão da doença. Os indivíduos que possuem mutações herdadas em qualquer componente da via de T_H1

******ebook converter DEMO Watermarks*******

são extremamente suscetíveis a infecções por micobactérias. A reativação da infecção ou a reexposição aos bacilos em um hospedeiro previamente sensibilizado resulta na rápida mobilização de uma reação de defesa, bem como no aumento da necrose tecidual. Assim como a hipersensibilidade e a resistência aparecem simultaneamente, a perda de hipersensibilidade (indicada pela negatividade à tuberculina em um paciente infectado pelo *M. tuberculosis*) também aponta para um enfraquecimento da resistência ao organismo.

Tuberculose Primária

A tuberculose primária é a forma da doença que se desenvolve em um paciente sem exposição prévia e, portanto, sem sensibilização. Cerca de 5% dos recém-infectados adquirem doença significativa.

Na grande maioria dos indivíduos sem nenhuma outra condição, a única consequência da tuberculose primária é a formação dos focos de cicatrização discutidos anteriormente. Entretanto, estes focos podem conter bacilos viáveis, sendo, assim, ninhos para a reativação da doença em um momento posterior, caso as defesas do hospedeiro se tornem comprometidas. Menos comumente, a nova infecção pode levar à *tuberculose primária progressiva*. Esta complicação ocorre em pacientes com imunossupressão importante ou, mesmo, aqueles que possuem defeitos mais sutis nas defesas, como ocorre caracteristicamente na desnutrição. Determinados grupos raciais, como os inuítes, também estão mais propensos ao desenvolvimento de tuberculose primária progressiva. A incidência de tuberculose primária progressiva é especialmente alta em pacientes HIV-positivos, com imunossupressão significativa (ou seja, as contagens de células T CD4+ encontram-se abaixo de 200 células/μL). A imunossupressão tem como consequência a falta de capacidade de formar uma resposta mediada por células T CD4 + , que poderia conter o foco primário. Como a hipersensibilidade e a resistência são, geralmente, fatores concomitantes, a falta de uma reação de hipersensibilidade tecidual leva à ausência dos granulomas caseosos característicos (*tuberculose não reativa*) (Fig. 13.35 D).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

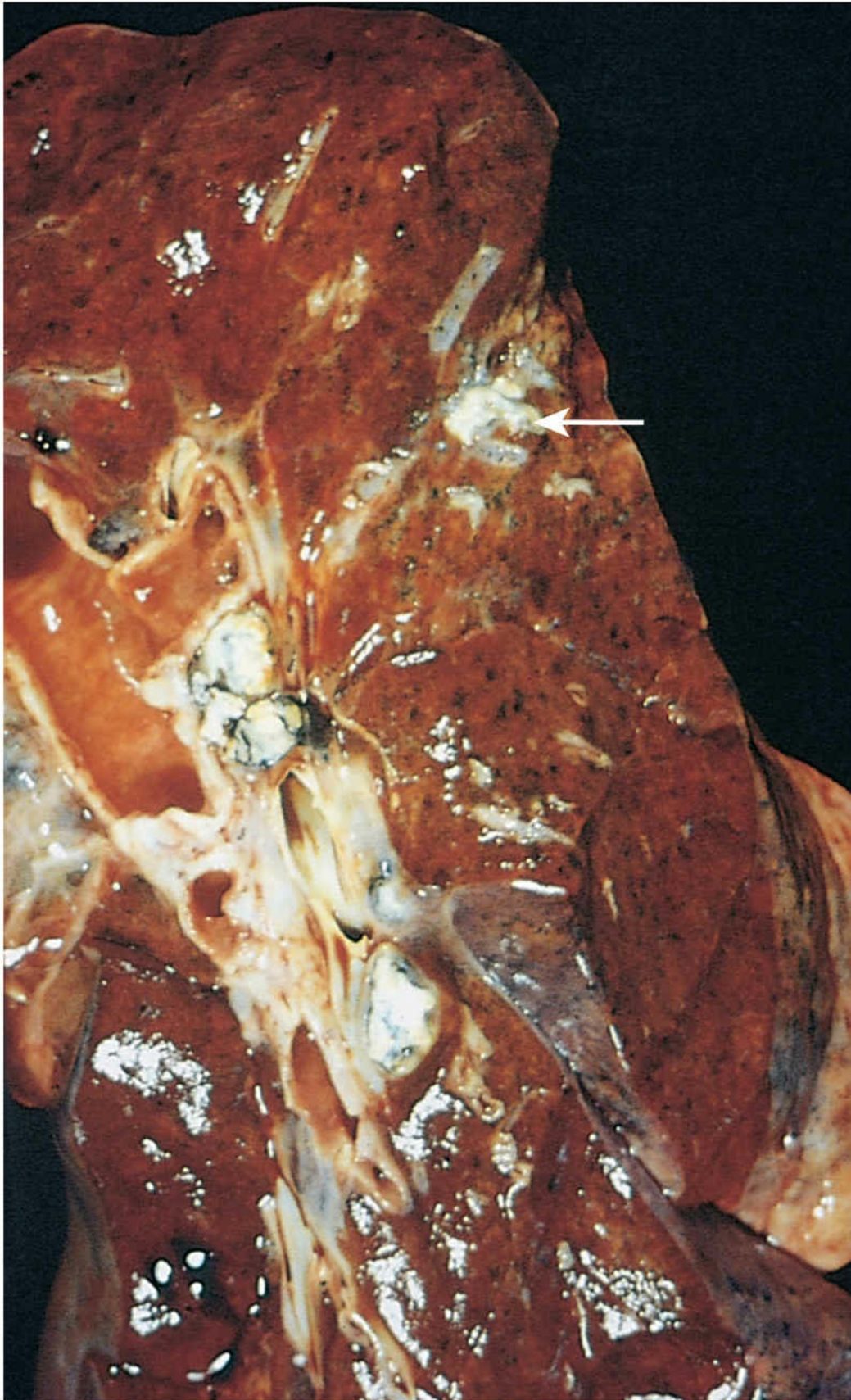
Em países onde a tuberculose bovina e o leite infectado foram erradicados, a tuberculose primária quase sempre se inicia nos pulmões. Os bacilos inalados geralmente se implantam nos espaços aéreos distais da porção inferior do lobo superior ou na porção superior do lobo inferior, e encontram-se, tipicamente, próximos da pleura. Durante o desenvolvimento da sensibilização, surge uma área de consolidação inflamatória branco-acinzentada, de 1 a 1,5 cm. Ela é denominada **foco de Ghon**. Na maior parte dos casos, o centro deste foco sofre necrose caseosa. Os bacilos da tuberculose, estando livres ou no interior de fagócitos, percorrem os vasos linfáticos para os linfonodos regionais, os quais também se tornam caseosos com frequência. Esta combinação de lesões parenquimatosas e nodais denomina-se **complexo de Ghon** (Fig. 13.34). A disseminação linfática e hematogênica para outras partes do corpo também pode acontecer durante as primeiras semanas. O desenvolvimento da imunidade mediada por células controla a infecção em aproximadamente 95% dos casos. Portanto, o complexo de Ghon sofre fibrose progressiva, geralmente seguida de calcificação (radiograficamente detectável, como o **complexo de Ranke**). Apesar da disseminação para outros órgãos, não há desenvolvimento de lesões. Histologicamente, os sítios de infecção são envolvidos por uma reação inflamatória característica, marcada pela presença de granulomas caseosos e não caseosos, que consistem em histiócitos epitelioides e células gigantes multinucleadas (Fig. 13.35A a C).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 13.34 Tuberculose pulmonar primária, complexo de Gohn. O foco parenquimatoso cinza-esbranquiçado *(seta)* encontra-se abaixo da pleura, na porção inferior do lobo superior. Observam-se linfonodos hilares com caseação (esquerda).

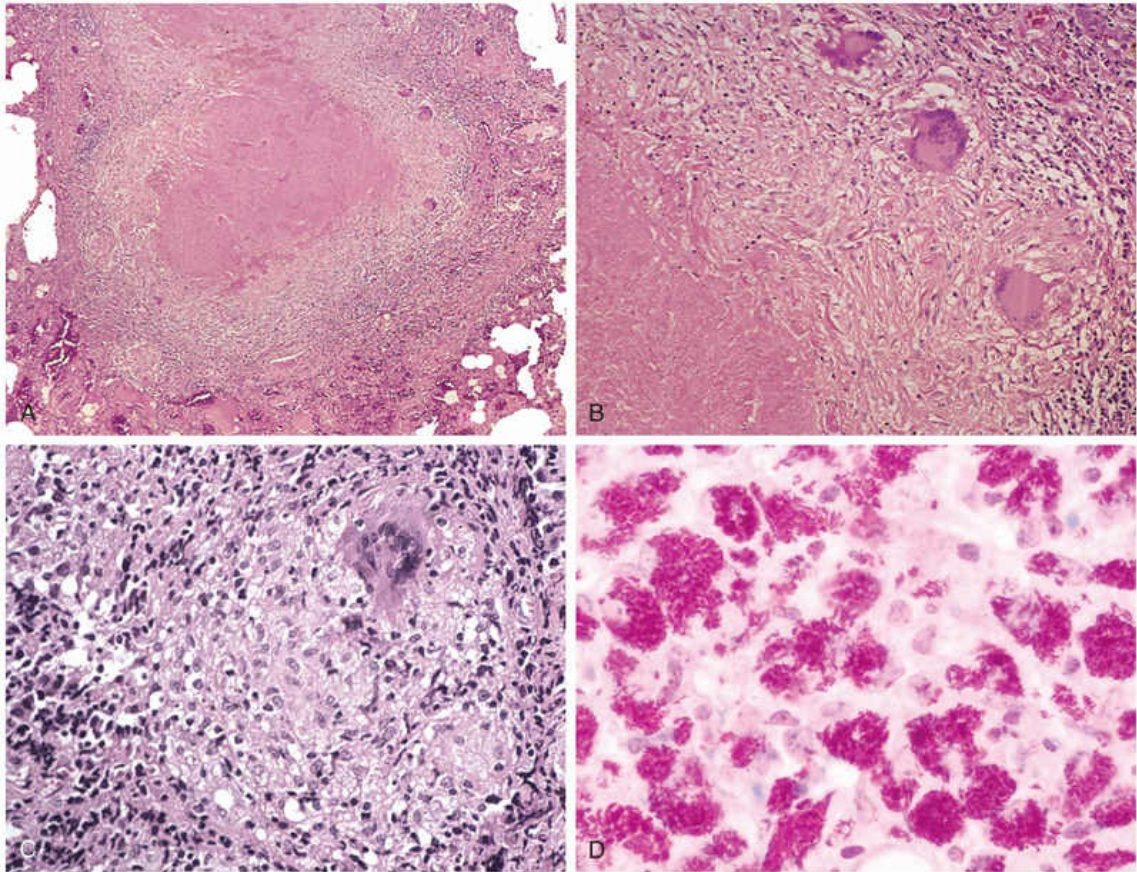



FIGURA 13.35 O espectro morfológico da tuberculose. Uma lesão tuberculosa característica em menor aumento (A), e em maior aumento (B) mostrando caseação granular central, envolta por células epitelioides e células gigantes multinucleadas. Esta é a resposta usual em indivíduos que desenvolvem imunidade celular contra o organismo. (C) Por vezes, mesmo em pacientes imunocompetentes, os granulomas tuberculosos podem não apresentar caseação central; portanto, independentemente da presença ou ausência de necrose caseosa, o uso de colorações especiais para organismos ácido-resistentes é indicado diante da presença de granulomas. (D) Neste espécime, proveniente de um paciente imunossuprimido, pode-se observar camadas de macrófagos contendo micobactérias (coloração ácido-resistente).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tuberculose Secundária (Tuberculose de Reativação)

A tuberculose secundária é o padrão de doença que surge em um indivíduo previamente sensibilizado. Pode ocorrer pouco tempo após a tuberculose primária, no entanto o mais frequente é o surgimento a partir da reativação de lesões primárias dormentes, muitas décadas após a infecção inicial, especialmente quando a resistência do hospedeiro se torna enfraquecida. Também pode resultar de reinfecção, em decorrência da queda da proteção adquirida na doença primária, ou então devido à exposição a um grande inócuo de bacilos virulentos. Seja qual for a fonte de organismos, somente alguns pacientes (<5%) com doença primária desenvolvem tuberculose secundária subsequentemente.

A tuberculose pulmonar secundária localiza-se, classicamente, no ápice de um ou ambos os lobos pulmonares superiores. A razão ainda permanece obscura, contudo pode estar relacionada com a alta tensão de oxigênio nos ápices. Devido à preexistência de hipersensibilidade, os bacilos ativam uma resposta tecidual imediata e intensa, que tende a isolar o foco. Como resultado deste isolamento, os linfonodos regionais são envolvidos de forma menos proeminente, em comparação aos primeiros momentos da tuberculose primária. Por outro lado, há pronta formação de cavitação na forma secundária, levando à erosão para o interior das vias aéreas, e disseminação ao longo delas. Estas alterações tornam-se uma importante fonte de infectividade, visto que o paciente agora produz escarro contendo o bacilo.

A tuberculose secundária deve ser sempre uma consideração importante em pacientes HIV-positivos que apresentam doença pulmonar. Cabe ressaltar que, embora haja risco aumentado para a tuberculose em todos os estágios da doença por HIV, as manifestações diferem de acordo com o grau de imunossupressão. Por exemplo, pacientes com imunossupressão menos grave (contagens de células T CD4+ >300 células/μL) apresentam tuberculose secundária "usual" (doença apical com cavitação), ao passo que aqueles com imunossupressão mais avançada (contagens de células T CD4+ abaixo de 200 células/μL) demonstram quadro clínico que lembra a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tuberculose primária progressiva (consolidação dos lobos inferior e médio, linfadenopatia hilar e doença não cavitária). A extensão da imunossupressão também determina a frequência do envolvimento extrapulmonar, variando de 10% a 15% nos pacientes levemente imunossuprimidos, até mais de 50%, naqueles com deficiência imunológica grave.

Morfologia

A lesão inicial é, geralmente, um pequeno foco de consolidação, com menos de 2 cm de diâmetro, e localizado a 1 a 2 cm da **pleura apical**. Estes focos são áreas bem circunscritas, firmes, de cor branco-acinzentada a amarela, que apresentam quantidade variável de caseação central e fibrose periférica. Nos casos mais favoráveis, o foco parenquimatoso inicial sofre encapsulação fibrosa progressiva, restando apenas cicatrizes fibrocalcificadas. Histologicamente, as lesões ativas apresentam tubérculos coalescentes característicos com caseação central. Embora os bacilos tuberculosos possam ser demonstrados por meio de métodos apropriados nas fases exsudativas e caseosas precoces da formação de granulomas, é geralmente impossível encontrá-los nos estágios fibrocalcificados tardios.

A tuberculose pulmonar secundária localizada e apical pode cicatrizar com fibrose, espontaneamente ou após tratamento, ou então a doença pode progredir e se estender através de muitas vias diferentes. Na **tuberculose pulmonar progressiva**, a lesão apical aumenta de tamanho e a área de caseação se expande. A erosão em um brônquio libera o centro caseoso gerando uma **cavidade irregular revestida por material caseoso,** que é pobremente delimitada por tecido fibroso (Fig. 13.36). A erosão dos vasos sanguíneos leva à hemoptise. Com o tratamento adequado, o processo pode ser interrompido, embora a cicatrização por fibrose frequentemente distorça a arquitetura pulmonar. Cavidades irregulares, agora livres de necrose caseosa, podem permanecer intactas ou podem sofrer colapso, tornando-se fibróticas. Caso o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tratamento não seja adequado, ou caso as defesas do hospedeiro estejam comprometidas, a infecção pode se espalhar por extensão direta e por disseminação através de vias aéreas, canais linfáticos e sistema vascular. A **doença pulmonar miliar** ocorre quando organismos alcançam a corrente sanguínea através dos vasos linfáticos, e então retornam para o pulmão através das artérias pulmonares. As lesões aparecem como pequenos (2 mm) focos de consolidação, de cor branco-amarelada, espalhados pelo parênquima pulmonar (o termo *miliar* é derivado da semelhança destes focos com grãos de milheto). Com a tuberculose progressiva, a cavidade pleural torna-se invariavelmente envolvida, de forma que podem se desenvolver **efusões pleurais**, **empiema tuberculoso** ou **pleurite fibrosa obliterante**.

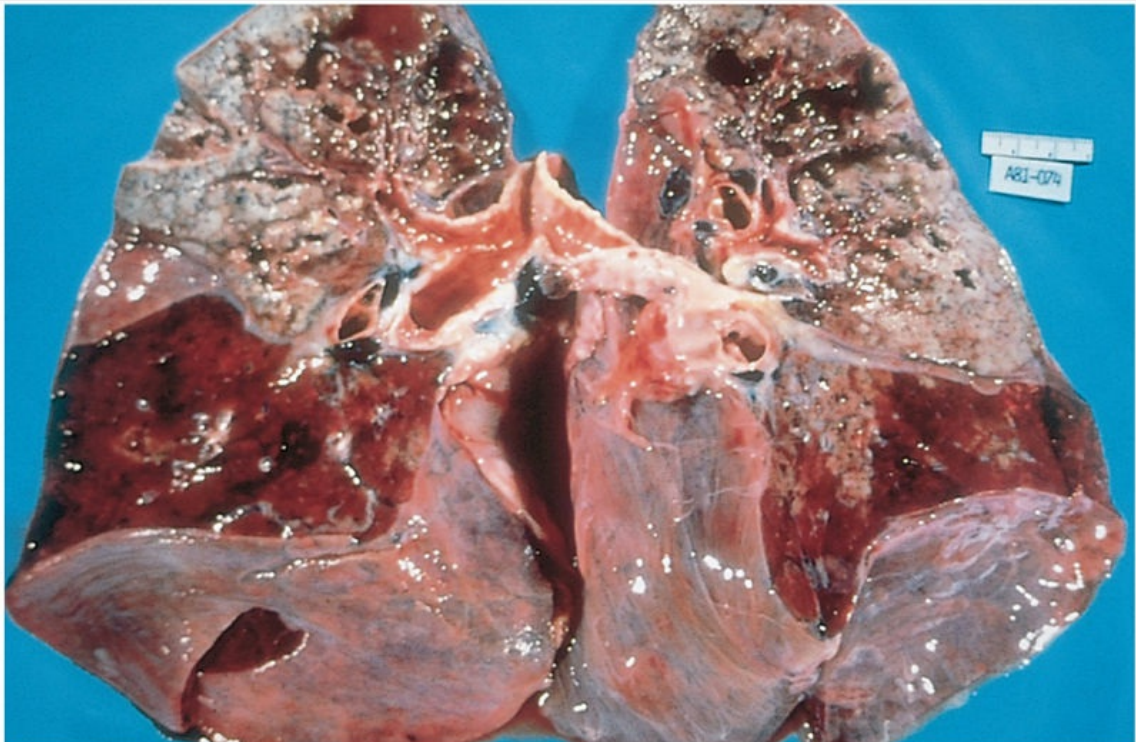



FIGURA 13.36 Tuberculose pulmonar secundária. As porções superiores de ambos os pulmões estão repletas de áreas cinza-esbranquiçadas de caseação e de múltiplas áreas de amolecimento e cavitação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Quando o material infeccioso é disseminado através de canais linfáticos ou por expectoração, podem se desenvolver **tuberculose endobrônquica**, **endotraqueal** ou **laríngea**. O revestimento mucoso pode estar salpicado por pequenas lesões granulomatosas, por vezes visíveis apenas ao exame microscópico.

A **tuberculose miliar sistêmica** se instala quando os organismos são disseminados por via hematogênica por todo o corpo. A tuberculose miliar sistêmica é mais evidente no fígado, na medula óssea, no baço, nas glândulas adrenais, nas meninges, nos rins, nas tubas uterinas e no epidídimo (Fig. 13.37).

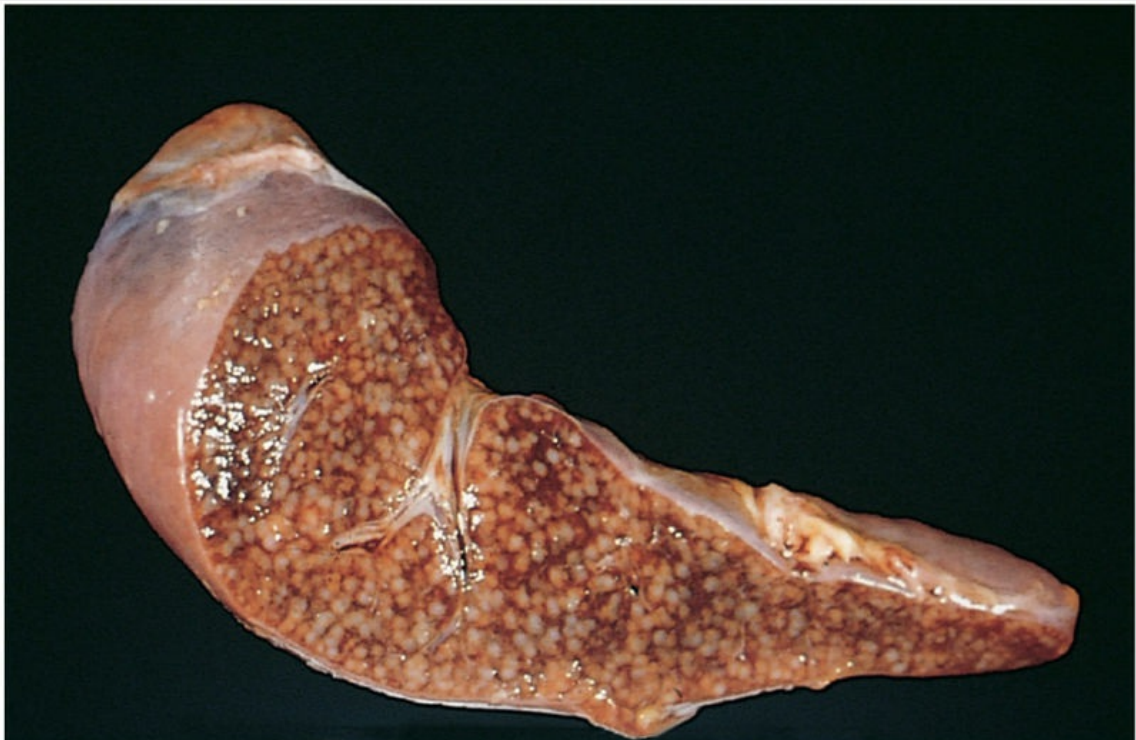



FIGURA 13.37 Tuberculose miliar do baço. A superfície de corte apresenta numerosos granulomas cinza-esbranquiçados.

A **tuberculose de órgão isolado** pode aparecer em qualquer órgão ou tecido colonizado por via hematogênica e pode ser a primeira manifestação da tuberculose. Os órgãos tipicamente envolvidos são as meninges (meningite tuberculosa), os rins (tuberculose renal), as glândulas adrenais, os ossos (osteomielite) e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tubas uterinas (salpingite). Quando as vértebras são afetadas, a condição é denominada **doença de Pott**. Abscessos paraespinais “frios” contendo tecidos necróticos podem percorrer os planos teciduais, apresentando-se como massa abdominal ou pélvica.

A **linfadenite** é a forma mais frequente de tuberculose extrapulmonar, ocorrendo mais frequentemente na região cervical (“escrófula”). A linfadenopatia tende a ser unifocal, e a maioria dos pacientes não apresenta doença extranodal simultânea. Por outro lado, pacientes HIV-positivos quase sempre apresentam doença multifocal, sintomas sistêmicos e tuberculose ativa pulmonar ou em outro órgão.

No passado, a **tuberculose intestinal** contraída pela ingestão de leite contaminado era significativamente comum como um foco primário de tuberculose. Atualmente, em países desenvolvidos, a tuberculose intestinal é mais frequentemente uma complicação da tuberculose secundária avançada prolongada, que é secundária à ingestão de material infectante expectorado. Tipicamente, os microrganismos são retidos em agregados linfoides mucosos dos intestinos delgado e grosso que, então, são acometidos por inflamação com aumento de tamanho e ulceração da mucosa suprajacente, particularmente no íleo.

Os diversos padrões de tuberculose estão descritos na Fig. 13.38.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

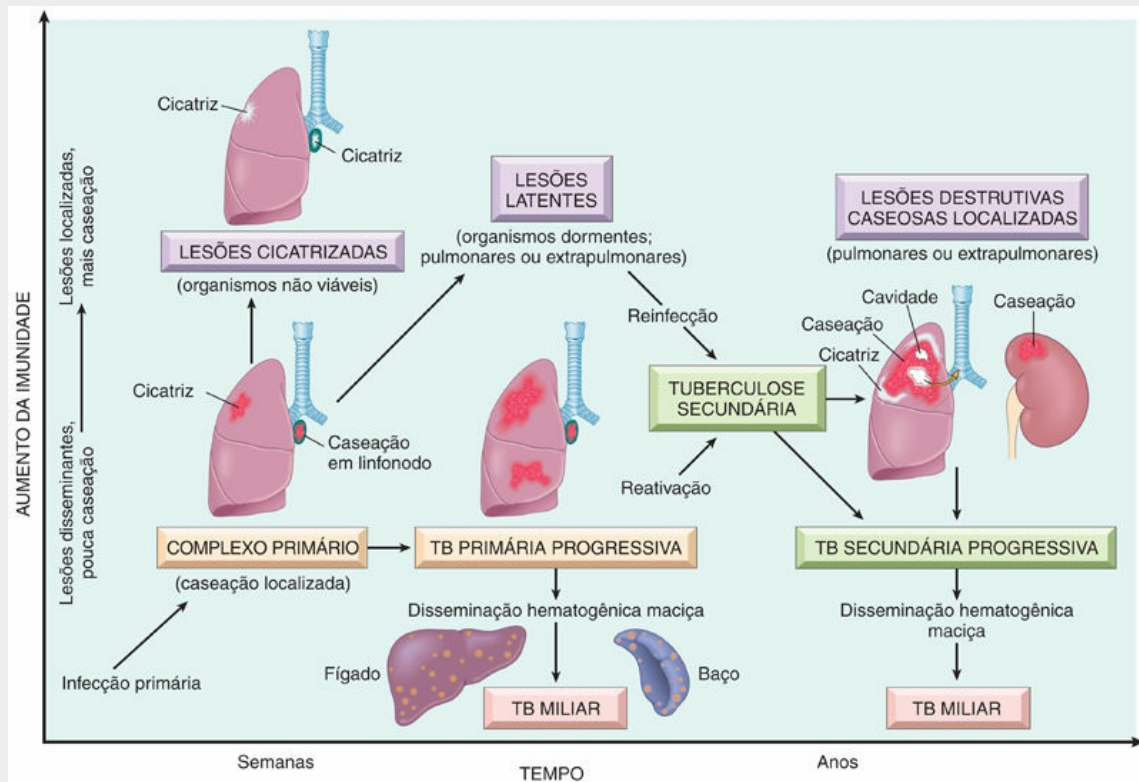



FIGURA 13.38 A história natural e o espectro da tuberculose. (Adaptado de um esquema fornecido pelo Dr. R. K. Kumar, The University of South Wales, School of Pathology, Sydney.)

Características Clínicas

A tuberculose secundária localizada pode ser assintomática. Quando surgem manifestações, elas são geralmente insidiosas inicialmente, com desenvolvimento gradual de sintomas e sinais, tanto sistêmicos quanto localizados. As manifestações sistêmicas, provavelmente relacionadas com a liberação de citocinas por macrófagos ativados (p. ex., TNF e IL-1), surgem frequentemente no início do curso da doença e incluem: mal-estar, anorexia, perda de peso e febre. Comumente, a febre é baixa e remitente (aparecendo ao final da tarde e diminuindo em seguida), e ocorre sudorese noturna. Com o envolvimento pulmonar progressivo, formam-se quantidades crescentes de escarro, inicialmente mucoide, e depois purulento. Na presença de cavitação, o escarro contém bacilos tuberculosos. Algum grau de hemoptise está presente em cerca de metade dos casos de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tuberculose pulmonar. A extensão da infecção para as superfícies pleurais pode gerar dor pleurítica. As manifestações extrapulmonares da tuberculose são numerosas e dependem do sistema de órgãos envolvido (p. ex., a salpingite tuberculosa pode se apresentar como infertilidade; a meningite tuberculosa, como dor de cabeça e deficiências neurológicas; a doença de Pott, como dores nas costas e paraplegia). O diagnóstico da doença pulmonar baseia-se, em parte, no histórico e nos achados físicos e radiográficos de consolidação ou cavitação nos ápices dos pulmões. No entanto, em última análise, os bacilos da tuberculose precisam ser identificados.

O método mais utilizado para o diagnóstico da tuberculose ainda é a demonstração de organismos ácido-resistentes no escarro, com o uso de corantes ou de auramina-rodamina fluorescente. Culturas convencionais para micobactérias exigem até 10 semanas; já os ensaios radiométricos baseados em meio líquido, que detectam o metabolismo da micobactéria, são capazes de fornecer uma resposta dentro de duas semanas. A amplificação por PCR pode ser realizada em meio líquido com crescimento, bem como em cortes teciduais, para a identificação da micobactéria. Entretanto, a cultura permanece sendo a modalidade diagnóstica padrão, pois é capaz de identificar um eventual caso PCR-negativo, e também permite que se teste a suscetibilidade a medicamentos. Uma preocupação é a resistência a várias substâncias (MDR), definida como a resistência de micobactérias a dois ou mais medicamentos dentre as substâncias primárias utilizadas para o tratamento da tuberculose, estar se tornando cada vez mais frequente. A OMS estimou que 500 mil novos indivíduos foram infectados por tuberculose multirresistente em 2014. Isto representa aproximadamente 3% dos novos casos e 20% dos casos previamente tratados. O epicentro desta epidemia perturbadora está na Europa oriental e na Rússia, onde, em algumas localidades, até 20% das novas infecções são de linhagens multirresistentes. Mais preocupante ainda é que 5% a 10% destes casos apresentam vasta multirresistência, ou seja, resistência a um largo espectro de antibióticos atualmente utilizados contra a tuberculose.

O prognóstico baseia-se na extensão da infecção (localizada ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

disseminada), na condição imunológica do hospedeiro e na sensibilidade antibiótica do organismo. Como se pode supor, o prognóstico para os indivíduos com tuberculose multirresistente é reservado. Nos casos persistentes, pode haver o desenvolvimento de amiloidose.

Resumo

Tuberculose

- A tuberculose é uma doença granulomatosa crônica, causada pelo *M. tuberculosis*, que geralmente acomete os pulmões; entretanto, virtualmente qualquer órgão extrapulmonar pode estar envolvido.
- A exposição inicial à micobactéria resulta no desenvolvimento de uma resposta imune celular que confere resistência e leva à hipersensibilidade (verificada através do teste cutâneo de tuberculina positivo).
- O subgrupo T_H1 das células T CD4+ desempenha um papel fundamental na imunidade mediada por células contra a micobactéria; os mediadores da inflamação e de contenção das bactérias incluem IFN-γ, TNF e óxido nítrico.
- O achado histopatológico característico da reação do hospedeiro à tuberculose em indivíduos imunocompetentes é a presença de granulomas, geralmente com necrose caseosa.
- A tuberculose primária em indivíduos imunocompetentes é assintomática e gera somente lesões cicatrizadas, tipicamente em um foco subpleural ou em um linfonodo de drenagem.
- A tuberculose secundária (reativação) surge em indivíduos previamente expostos quando as suas defesas imunológicas encontram-se comprometidas, e geralmente se manifesta como lesões cavitárias nos ápices pulmonares.
- Tanto a tuberculose progressiva quanto a secundária podem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

resultar em disseminação sistêmica, causando formas fatais da doença, como a tuberculose miliar e a meningite tuberculosa.

- A soropositividade para o HIV é um importante fator de risco para desenvolvimento ou recrudescência de tuberculose ativa.

Doença Micobacteriana Não Tuberculosa

As micobactérias não tuberculosas geralmente causam doença pulmonar crônica e localizada em indivíduos imunocompetentes. Nos Estados Unidos, as cepas associadas com maior frequência são *Mycobacterium avium-intracellulare* (também denominado complexo *M. avium*), *Mycobacterium kansasii* e *Mycobacterium abscessus*. Não é raro uma infecção micobacteriana não tuberculosa se manifestar na forma de doença pulmonar cavitária em lobo superior, mimetizando a tuberculose, especialmente em pacientes com longo histórico de tabagismo ou etilismo. É comum a presença de doença pulmonar crônica concomitante (DPOC, fibrose cística, pneumoconiose).

Nos indivíduos imunossuprimidos (principalmente pacientes soropositivos para o HIV), a infecção pelo complexo *M. avium* manifesta-se como doença disseminada associada a sinais e sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna, perda de peso). É comum haver hepatoesplenomegalia e linfadenopatia, refletindo o envolvimento do sistema fagocítico mononuclear pelo patógeno oportunista, bem como sintomas gastrointestinais, como diarreia e má-absorção. O envolvimento pulmonar é frequentemente indistinguível da tuberculose em pacientes portadores de AIDS. A infecção pelo complexo *M. avium* disseminada em pacientes com AIDS tende a ocorrer mais tardiamente ao longo do curso clínico, quando as contagens de células T CD4+ caem para valores abaixo de 100 células/μL. Portanto, o exame do tecido geralmente não demonstra granulomas; em vez disso, observam-se, mais frequentemente, macrófagos espumosos “recheados” com micobactérias atípicas.

Histoplasmose, Coccidioidomicose e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Blastomicose

As infecções causadas por fungos dimórficos, que incluem *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* e *Blastomyces dermatitidis*, manifestam-se com envolvimento pulmonar isolado, comumente observado em indivíduos imunocompetentes, ou como doença disseminada, em indivíduos imunocomprometidos. As respostas imunológicas mediadas por células T são cruciais para conter a infecção, de forma que indivíduos com imunidade celular comprometida, como aqueles com HIV, são propensos a desenvolver a doença sistêmica. As doenças infecciosas causadas por quaisquer dos três fungos dimórficos são consideradas em conjunto nesta seção em virtude da sobreposição de parte das apresentações clínicas.

Epidemiologia

Cada um dos fungos dimórficos possui distribuição geográfica típica nos Estados Unidos, conforme disposto a seguir:

- O *H. capsulatum* é endêmico nos vales de Ohio e do Rio Mississippi central, e ao longo das montanhas Apalache no sudeste dos Estados Unidos. O solo úmido e quente, contendo fezes de morcegos e aves, propicia um meio ideal para o crescimento da forma miceliana, que produz esporos infecciosos.
- O *C. immitis* é endêmico no sudoeste e nas regiões do extremo oeste dos Estados Unidos, especialmente no vale de San Joaquin, na Califórnia, onde a infecção coccidiana é conhecida como “febre do vale”.
- O *B. dermatitidis* possui distribuição coincidente com a da histoplasmose nos Estados Unidos.

Morfologia

As formas de levedura são bastante específicas, o que facilita a identificação de fungos individuais nos cortes teciduais:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *H. capsulatum:* pequenas leveduras de formato redondo a oval, medindo 2 a 5 µm de diâmetro (Fig. 13.39A).
- *C. immitis:* esférulas sem brotamento, com paredes espessas, com 20 a 60 µm de diâmetro, frequentemente preenchidas por pequenos endósporos (Fig. 13.39B).
- *B. dermatitidis:* leveduras de formato redondo a oval, maiores que as do *Histoplasma* (5 a 25 µm de diâmetro), que se reproduzem através do característico brotamento de base larga (Fig. 13.39C e D).

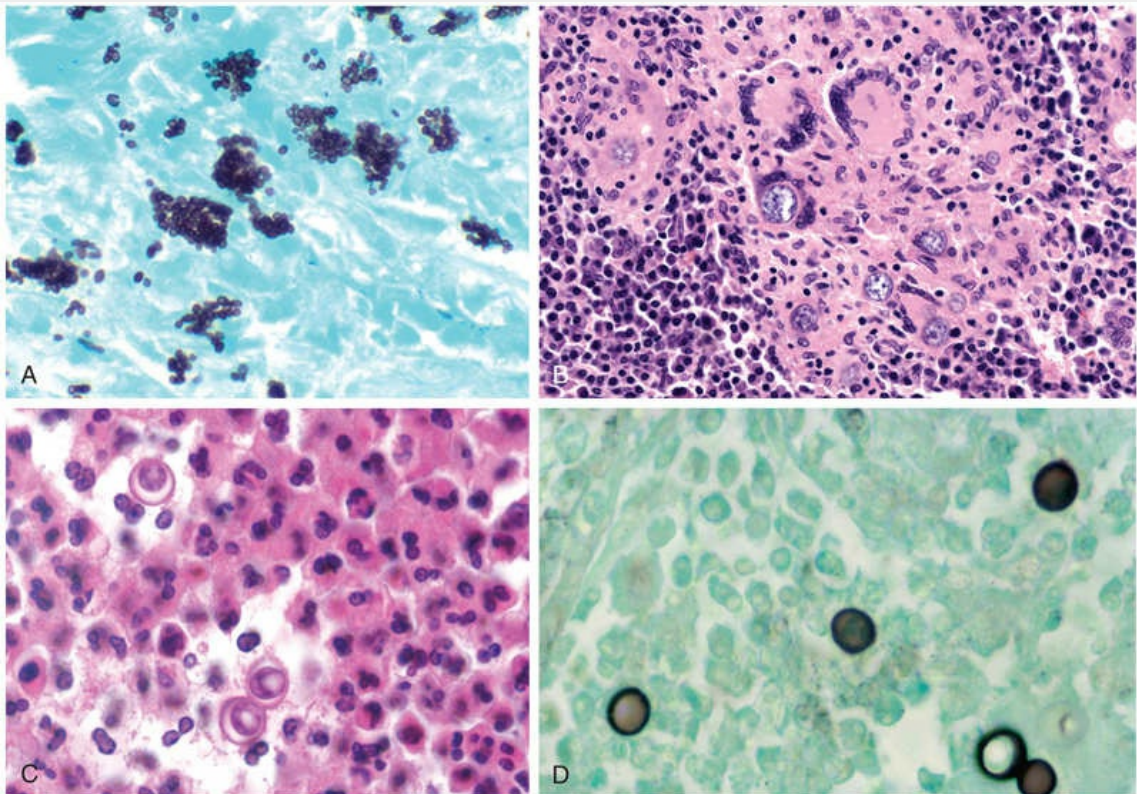



FIGURA 13.39 (A) Formas de levedura de *Histoplasma capsulatum* preenchem os fagócitos de um linfonodo em um paciente com histoplasmose disseminada (impregnação pela prata). (B) Coccidioidomicose com esférulas intactas dentro de células gigantes multinucleadas. (C) Blastomicose, com leveduras com brotamentos arredondados, com tamanho maior que o dos neutrófilos. Observe a parede espessa e o núcleo característicos (não observados em outros fungos). (D) Impregnação pela prata evidenciando o brotamento de base larga observado nos organismos de *Blastomyces immitis*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

As manifestações clínicas podem assumir a forma de (1) *infecção pulmonar aguda primária,* (2) *doença pulmonar crônica granulomatosa* ou (3) *doença miliar disseminada*. Os nódulos pulmonares primários, compostos de agregados de macrófagos preenchidos com os microrganismos, estão associados a lesões similares nos linfonodos regionais. Estas lesões evoluem para pequenos granulomas contendo células gigantes, e podem desenvolver necrose central, seguida de fibrose e calcificação. A semelhança com a tuberculose primária é marcante, e a diferenciação requer a identificação das formas de levedura (mais bem visualizadas com o uso de corantes de prata). Os sinais e sintomas clínicos lembram uma síndrome semelhante à gripe e são, na maioria das vezes, autolimitados. No hospedeiro vulnerável, desenvolve-se doença pulmonar crônica cavitária, com predileção pelo lobo superior, lembrando a forma secundária da tuberculose. Não é raro que estes fungos gerem lesões em forma de massas peri-hilares que se assemelham radiograficamente ao carcinoma broncogênico. Neste estágio, as manifestações podem incluir tosse, hemoptise e, até mesmo, dispneia e dores no peito.

Em crianças ou adultos imunocomprometidos, particularmente naqueles com infecção pelo HIV, pode se desenvolver doença disseminada (análoga à tuberculose miliar). Nestas circunstâncias, não há granulomas bem-formados. Em vez disso, observam-se coleções focais de fagócitos contendo formas de levedura em fígado, baço, linfonodos, tecido linfoide do trato gastrointestinal e medula óssea. As glândulas adrenais e as meninges também podem estar envolvidas e, na minoria dos casos, formam-se úlceras no nariz e na boca, na língua ou na laringe. A doença disseminada provoca um estado febril, marcado por hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia e trombocitopenia. Infecções cutâneas com organismos de *Blastomyces* disseminados geram, com frequência, hiperplasia epitelial importante, que pode ser confundida com o carcinoma de células escamosas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pneumonia no Hospedeiro Imunocomprometido

O aparecimento de um infiltrado pulmonar e os sinais de infecção (p. ex., febre) são algumas das complicações mais comuns e sérias em indivíduos com sistemas imunológicos suprimidos por uma doença, medicamentos imunossupressores ou radioterapia. Uma ampla variedade de "patógenos oportunistas", muitos dos quais raramente causam infecção em indivíduos normais, podem causar infecções nestes contextos e, geralmente, mais de um agente está envolvido. Os patógenos pulmonares mais comuns são (1) bactérias (*P. aeruginosa, Mycobacterium* spp., *L. pneumophila* e *Listeria monocytogenes*); (2) vírus (citomegalovírus e herpes-vírus); e (3) fungos (*P. jiroveci, Candida* spp., *Aspergillus* spp. e *Cryptococcus neoformans*).

Infecção por Citomegalovírus

A infecção pelo citomegalovírus (CMV), um membro da família herpes-vírus, pode se manifestar de diversas maneiras, dependendo, em parte, da idade e do estado imunológico do hospedeiro. As células infectadas pelo vírus exibem gigantismo tanto do citoplasma quanto do núcleo. O núcleo tipicamente contém uma grande inclusão, circundada por um halo claro ("olho de coruja"), que origina o nome da forma clássica da doença sintomática que ocorre em neonatos – *doença de inclusão citomegálica*. Embora a doença de inclusão citomegálica envolva muitos órgãos, as infecções por CMV são discutidas aqui pelo fato de a pneumonite por CMV ser um grave problema para pacientes com AIDS e receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas alogênicos.

A transmissão do CMV pode se dar por meio de diversos mecanismos, dependendo da faixa etária:

- Um feto pode ser infectado por via transplacentária, a partir de uma infecção recém-adquirida ou reativada na mãe (infecção por CMV *congênita*).
- O vírus pode ser transmitido para um bebê através de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

secreções cervicais ou vaginais durante o parto ou, mais tarde, por meio do leite materno de uma mãe com infecção ativa (infecção por CMV *perinatal*).

- Crianças em idade pré-escolar, especialmente em creches, podem adquirir a doença pela saliva. Tão logo infectadas, transmitem o vírus para os pais.
- Em pacientes acima dos 15 anos de idade, a via venérea é a forma de transmissão dominante, entretanto a disseminação também pode ocorrer por meio do contato com secreções respiratórias e pela via oro-fecal.
- A transmissão iatrogênica pode ocorrer em qualquer idade, por transplante de órgãos ou por transfusão sanguínea.

Morfologia

Histologicamente, o aumento de tamanho característico das células infectadas pelo CMV é prontamente detectado. Nos órgãos glandulares, as células afetadas são as epiteliais parenquimatosas; no cérebro, os neurônios; nos pulmões, os macrófagos alveolares e as células epiteliais e endoteliais; e nos rins, as células epiteliais tubulares e endoteliais glomerulares. **As células infectadas são significativamente maiores, frequentemente chegam a um diâmetro de 40 μm, e exibem pleomorfismos celular e nuclear.** Observam-se inclusões intranucleares basofílicas que alcançam metade do diâmetro nuclear, e estão afastadas da membrana nuclear por um halo claro (Fig. 13.40). Dentro do citoplasma destas células, inclusões basofílicas menores também podem estar presentes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

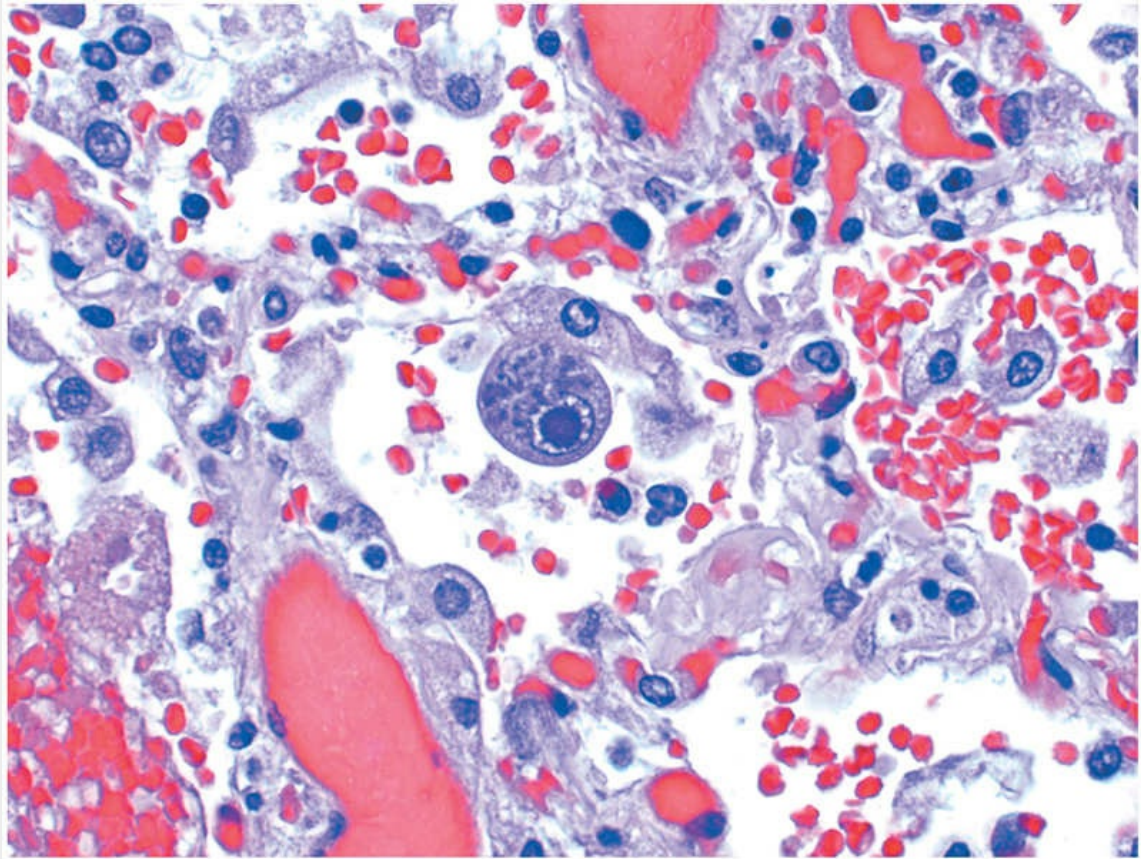



FIGURA 13.40 Infecção pulmonar por citomegalovírus. Observa-se uma inclusão nuclear característica e múltiplas inclusões citoplasmáticas em uma célula com tamanho aumentado.

Mononucleose por Citomegalovírus

Em crianças e adultos saudáveis, esta doença é quase sempre assintomática. Em pesquisas pelo mundo, de 50% a 100% dos adultos apresentaram anticorpos anti-CMV no soro, indicando exposição prévia. A manifestação clínica mais comum da infecção por CMV em hospedeiros imunocompetentes após o período neonatal é uma doença semelhante à mononucleose caracterizada por febre, linfocitose atípica, linfadenopatia e hepatomegalia, acompanhada de resultados anormais de testes de função hepática, que sugere hepatite branda. A maioria dos pacientes se recupera da mononucleose por CMV sem qualquer sequela, embora a excreção do vírus possa permanecer nos fluidos corporais durante meses ou até anos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Independentemente da presença ou da ausência de sintomas após a infecção, um indivíduo que tenha sido infectado torna-se soropositivo por toda a vida. O vírus se mantém latente nos leucócitos, que são os principais reservatórios.

Infecção por Citomegalovírus em Indivíduos Imunossuprimidos

A infecção por CMV relacionada com a imunossupressão ocorre mais comumente em receptores de transplantes (de coração, fígado, rim, pulmão ou célula tronco hematopoiética) e em pacientes com AIDS. Pode ser uma infecção primária ou uma reativação de infecção latente. O CMV é o patógeno viral mais comum na AIDS.

Em todos estes contextos, graves infecções por CMV disseminadas afetam primariamente os pulmões (pneumonite), o trato gastrointestinal (colite) e a retina (retinite); o SNC normalmente é poupado. No pulmão, a infecção está associada a alterações citomegálicas típicas, infiltrados mononucleares e focos de necrose, que podem progredir para a síndrome da angústia respiratória. Pode haver o desenvolvimento de necrose e ulceração intestinal, que podem se tornar extensas, levando à formação de "pseudomembranas" (Cap. 15) e à diarreia debilitante. A retinite por CMV, de longe a forma mais comum de doença por CMV oportunista, pode ocorrer sozinha, ou então em conjunto com o envolvimento dos pulmões e do trato intestinal. O diagnóstico da infecção por CMV é realizado pela demonstração das inclusões virais características nos cortes teciduais, por cultura viral bem- sucedida, pela elevação dos títulos de anticorpos antivirais, e pela detecção de DNA de CMV por ensaios de PCR quantitativos ou qualitativos. Este último método revolucionou a abordagem do acompanhamento de pacientes transplantados.

Pneumocistose

O *P. jiroveci* (anteriormente *P. carinii*), um agente infeccioso oportunista previamente considerado um protozoário, é atualmente classificado como um fungo. Evidências sorológicas indicam que, essencialmente, todos os indivíduos são expostos ao *Pneumocystis*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

durante os primeiros anos de vida; contudo, na maioria dos casos, a infecção permanece latente. A reativação com o desenvolvimento de doença clínica ocorre quase exclusivamente em indivíduos imunocomprometidos. De fato, os pacientes com AIDS são extremamente suscetíveis à infecção por *P. jiroveci*, o qual também pode infectar gravemente crianças desnutridas e indivíduos imunossuprimidos, especialmente após transplante de órgãos, ou em indivíduos recebendo quimioterapia citotóxica ou corticoterapia. Em pacientes com AIDS, o risco de infecções por *P. jiroveci* aumenta de forma inversamente proporcional à contagem de células T CD4 + , sendo valores inferiores a 200 células/μL fortemente preditivos. A infecção por *Pneumocystis* se mantém quase exclusivamente nos pulmões, onde produz pneumonia intersticial.

Morfologia

As áreas do pulmão envolvidas contêm um característico **exsudato intra-alveolar espumoso e que se cora em rosa** na técnica de hematoxilina e eosina (H&E) (exsudato "algodão doce") (Fig. 13.41A). Os septos encontram-se espessados por edema, com mínimo infiltrado mononuclear. Colorações especiais são necessárias para a visualização do organismo. A impregnação pela prata revela cistos redondos e em forma de taça (4 a 10 μm de diâmetro) nos exsudatos alveolares (Fig. 13.41B).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

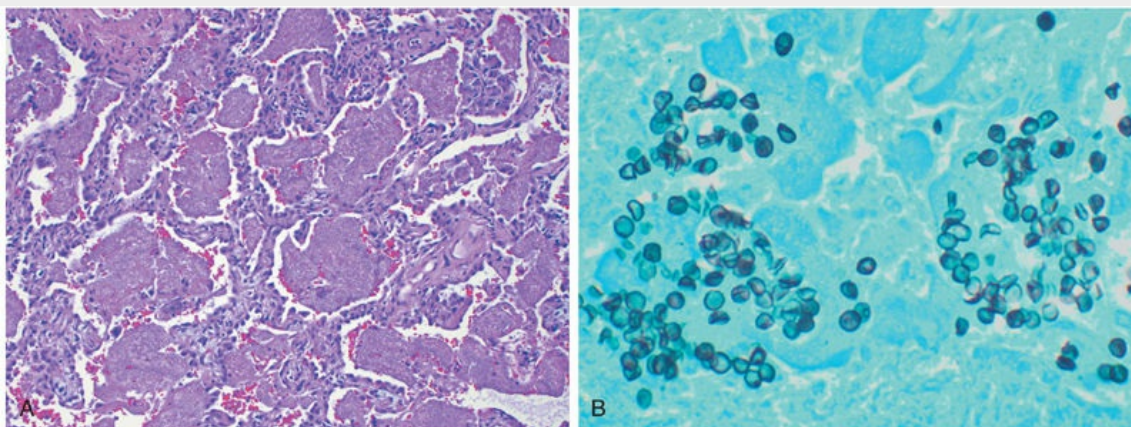



FIGURA 13.41 Pneumonia pneumocística. (A) Os alvéolos encontram-se preenchidos por um exsudato acelular espumoso característico. (B) A impregnação pela prata evidencia cistos no exsudato, em formatos arredondados e de taça.

O diagnóstico da pneumonia por *Pneumocystis* deve ser considerado em qualquer paciente imunocomprometido que apresente sintomas respiratórios e achados anormais na radiografia torácica. Em 90 a 95% dos casos, ocorre febre, tosse seca e dispneia; neles, é típica a evidência radiográfica de infiltrados peri-hilares e basilares bilaterais. Geralmente, há hipóxia; estudos de função pulmonar mostram defeito pulmonar restritivo. O método diagnóstico mais sensível e efetivo é a identificação do organismo em escarro induzido ou em fluido do lavado broncoalveolar com o uso de imunofluorescência. Se o tratamento for iniciado antes de haver envolvimento disseminado, a perspectiva para recuperação é boa; no entanto, como há tendência à persistência de organismos residuais, particularmente em pacientes com AIDS, as recidivas são comuns, a menos que a imunodeficiência subjacente seja resolvida, ou que seja administrada terapia profilática.

Infecções Fúngicas Oportunistas

Candidíase

A *Candida albicans* é o fungo que mais comumente provoca doença. É um habitante normal da cavidade bucal, do trato gastrointestinal e da vagina em muitos indivíduos. A candidíase sistêmica (com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pneumonia associada) é uma doença restrita a pacientes imunocomprometidos e possui manifestações multifacetadas.

Morfologia

Em cortes histológicos, a *C. albicans* demonstra formas semelhantes a leveduras (blastoconídia), pseudo-hifas e hifas verdadeiras (Fig. 13.42). As pseudo-hifas são pistas diagnósticas importantes e representam células de levedura em brotamento, unidas pelas pontas formando constrições e, simulando, dessa maneira, hifas fúngicas verdadeiras. Os organismos podem ser visualizados por técnicas de H&E de rotina, contudo, uma variedade de colorações especiais para fungos (metenamina de prata de Gomori, ácido periódico de Schiff) é utilizada com frequência, para destacar melhor os patógenos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

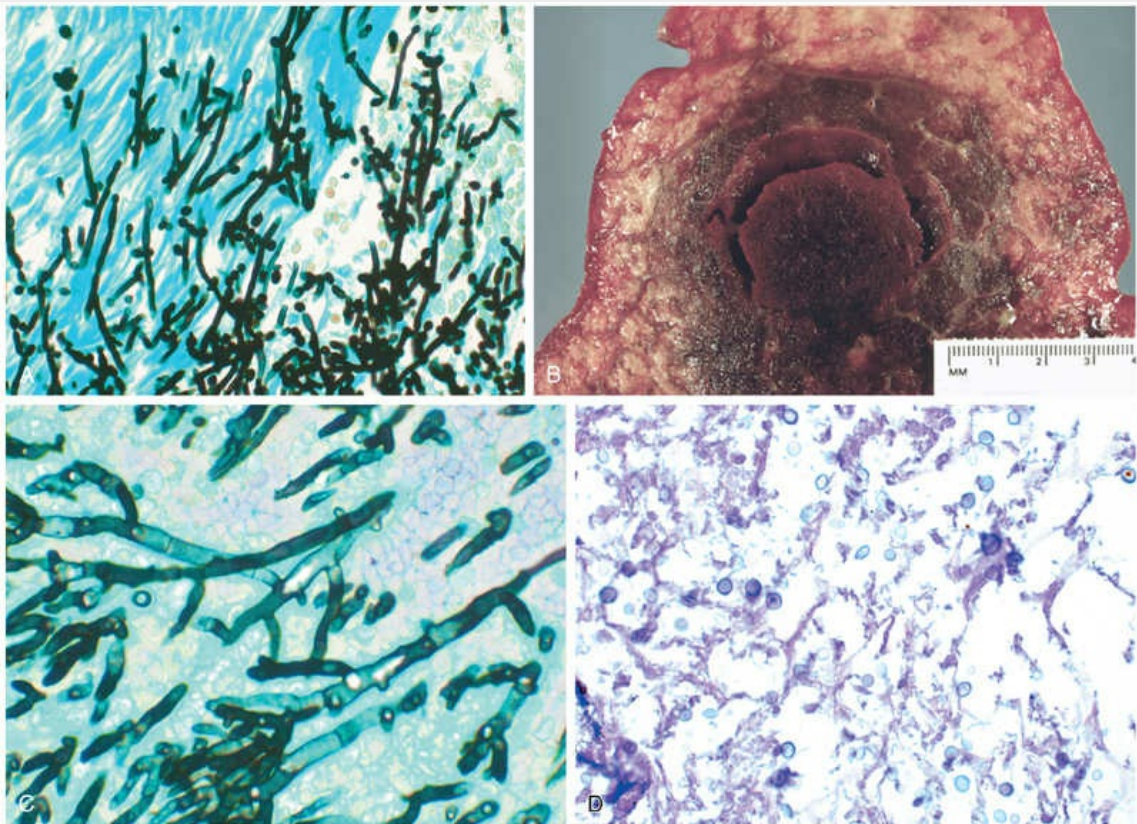



FIGURA 13.42 A morfologia das infecções fúngicas. (A) A *Candida* apresenta pseudo-hifas e leveduras em brotamento (impregnação pela prata). (**B**) Aspergilose invasiva, aparência macroscópica do pulmão de um receptor de transplante de células-tronco. (C) A coloração de metenamina de prata de Gomori (GMS) evidencia hifas septadas com ramificações em ângulos agudos, o que é característico do *Aspergillus*. (D) Criptococose do pulmão em um paciente com AIDS. Os organismos apresentam tamanhos relativamente variados. (B. Cortesia do Dr. Dominick Cavuoti, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características Clínicas

A candidíase pode envolver membranas mucosas, pele e órgãos internos (candidíase invasiva). Dentre as variadas apresentações, são brevemente mencionadas a seguir as que merecem destaque:

- *Infecção superficial em superfícies mucosas da cavidade bucal (sapinho).* Esta é a apresentação mais comum. A proliferação exuberante dos fungos cria pseudomembranas cinza-esbranquiçadas com aparência suja, compostas de organismos, células inflamatórias e *debris* teciduais. Mais profundamente, há hiperemia da mucosa e inflamação. O sapinho é encontrado em recém-nascidos, pacientes debilitados e crianças recebendo corticosteroides para asma, e após o uso de antibiótico de largo espectro, que elimina a flora bacteriana normal concorrente. O outro grupo principal de risco inclui pacientes HIV-positivos; os pacientes com sapinho que não estejam associados a nenhuma condição subjacente evidente devem ser avaliados quanto a possível infecção por HIV.
- A *vaginite* é extremamente comum nas mulheres, especialmente as diabéticas, gestantes, ou em uso de contraceptivos orais.
- A *esofagite* é comum em pacientes com AIDS e nos que possuem malignidades hematolinfoides. Estes pacientes apresentam disfagia (dor à deglutição) e dor retroesternal; a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

endoscopia mostra placas brancas e pseudomembranas semelhantes às encontradas em outras superfícies mucosas.

- A *infecção cutânea* pode se manifestar por diversas formas, como infecção em unhas *(onicomicose)*, cutículas *(paroníquia)*, folículos pilosos *(foliculite)*, pele úmida e intertriginosa de axilas e pele interdigital *(intertrigo)*, e pele peniana *(balanite)*. A *dermatite de fraldas* é uma infecção por cândida cutânea que ocorre no períneo de bebês, na região em contato com as fraldas úmidas.
- A *candidíase crônica mucocutânea* é uma doença crônica refratária que afeta membranas mucosas, pele, cabelos e unhas; está associada a defeitos subjacentes nas células T. Um exemplo é a *síndrome de Jó*, que é uma condição hereditária com uma variedade de anormalidades, incluindo-se um defeito nas respostas das células T Th17, que são fundamentais para o controle das infecções fúngicas (Cap. 5).
- A *candidíase invasiva* implica a disseminação dos organismos por meio do sangue para diversos tecidos e órgãos. Dentre os padrões mais comuns, têm-se (1) abscesso renal, (2) abscesso do miocárdio e endocardite, (3) envolvimento cerebral (mais comumente a meningite, porém podem ocorrer microabscessos parenquimatosos), (4) endoftalmite (virtualmente qualquer estrutura do olho pode estar envolvida), (5) abscessos hepáticos e (6) pneumonia por *Candida*, geralmente apresentando infiltrados nodulares bilaterais, assemelhando-se à pneumonia por *Pneumocystis* (explicado anteriormente). Os pacientes com leucemias agudas que se tornaram profundamente neutropênicos pós-quimioterapia são especialmente sujeitos ao desenvolvimento de doença sistêmica. A endocardite por *Candida* é a endocardite fúngica mais comum, e ocorre, geralmente, em pacientes com válvulas cardíacas protéticas ou que façam uso de drogas ilícitas intravenosas.

Criptococose

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A criptococose, causada pelo *C. neoformans*, manifesta-se, quase que exclusivamente, como uma infecção oportunista em hospedeiros imunocomprometidos, particularmente pacientes com AIDS ou malignidades hematolinfoides.

Morfologia

O fungo, que apresenta a forma de levedura medindo de 5 a 10 μm, possui uma espessa cápsula gelatinosa e se reproduz através de brotamento (Fig. 13.42D). Diferentemente das infecções por *Candida*, contudo, não se veem formas de pseudo-hifas ou mesmo de hifas verdadeiras. A identificação da cápsula é uma pista fundamental para o diagnóstico. Nas colorações por H&E de rotina, a cápsula não é visível diretamente, entretanto um “halo” claro representando a área ocupada pela cápsula pode ser visualizado ao redor dos fungos individuais. Colorações como nanquim e ácido periódico de Schiff destacam o fungo de forma eficaz. O antígeno de polissacarídeo capsular é utilizado como substrato para o ensaio de aglutinação em látex para a criptococose, sendo positivo em mais de 95% dos pacientes infectados pelo organismo.

Características Clínicas

A criptococose geralmente se manifesta como doença pulmonar, do SNC ou disseminada. O criptococo tem maior probabilidade de ser adquirido através da inalação de aerossóis de solo contaminado ou de fezes aviárias contaminadas. O fungo inicialmente localiza-se nos pulmões e dissemina-se, em seguida, para outros sítios, especialmente as meninges. Os locais de envolvimento são marcados por uma resposta tecidual heterogênea, variando desde uma proliferação exuberante de organismos gelatinosos com mínimo ou nenhum infiltrado de células inflamatórias (em hospedeiros imunodeficientes), até uma reação granulomatosa (em hospedeiros mais reativos). No SNC, estes fungos crescem como massas gelatinosas dentro das meninges, ou expandem os espaços perivasculares de Virchow-Robin,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

produzindo “lesões em bolhas de sabão”.

Os Mofos Oportunistas

A *mucormicose* e a *aspergilose invasiva* são infecções incomuns que são quase exclusivas de hospedeiros imunocomprometidos, principalmente aqueles com malignidades hematolinfoides e neutropenia profunda, sob terapia com corticosteroide, ou receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Morfologia

A mucormicose é causada por uma classe de fungos conhecida como *Zygomycetes*. Os dois fungos de maior importância nesta classe são o *Rhizopus* e o *Mucor*. Suas hifas são do tipo **não septadas** e possuem ramificações em ângulos retos; em contrapartida, as hifas de organismos *Aspergillus* são **septadas** e possuem ramificações em ângulos mais agudos (Fig. 13.42C). Tanto o zigomiceto quanto o *Aspergillus* geram uma reação inespecífica, supurativa e, por vezes, granulomatosa, com **preferência pela invasão das paredes de vasos sanguíneos, causando hemorragia, necrose vascular e infarto** (Fig. 13.42B).

Características Clínicas

Nas *mucormicoses rinocerebral* e *pulmonar*, os zigomicetos têm preferência pela colonização da cavidade nasal ou dos seios paranasais, para então se disseminarem por extensão direta para cérebro, órbita e outras estruturas de cabeça e pescoço. Os pacientes com cetoacidose diabética são mais propensos a desenvolver uma forma fulminante e invasiva da mucormicose rinocerebral. A doença pulmonar pode ser localizada (p. ex., lesões cavitárias) ou pode se manifestar radiograficamente com envolvimento “miliar” difuso.

A *aspergilose invasiva* localiza-se, preferencialmente, nos pulmões, e a infecção manifesta-se mais comumente como pneumonia necrosante (Fig. 13.42B). A disseminação sistêmica, especialmente para o cérebro,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

é uma complicação quase sempre fatal.

A *aspergilose broncopulmonar alérgica* ocorre em pacientes com asma que desenvolvem uma exacerbação dos sintomas causada por hipersensibilidade do tipo I contra o fungo em crescimento nos brônquios. Este pacientes frequentemente apresentam anticorpos IgE circulantes contra *Aspergillus*, bem como eosinofilia periférica.

A formação do *aspergiloma* ("bola de fungo") se dá pela colonização fúngica de cavidades pulmonares preexistentes (p. ex., brônquios dilatados ou cistos pulmonares, lesões cavitárias pós-tuberculose). Estas massas podem atuar como válvulas esféricas que ocluem a cavidade, predispondo o paciente a infecção e a hemoptise.

Doença Pulmonar na Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana

A doença pulmonar permanece sendo o principal fator relacionado com a morbidade e a mortalidade em indivíduos infectados pelo HIV. Embora o uso de agentes antirretrovirais potentes e de quimioprofilaxia efetiva tenha reduzido significativamente a incidência e tenha melhorado o prognóstico, a grande quantidade de entidades envolvidas torna o diagnóstico e o tratamento um grande desafio.

- Apesar da ênfase sobre as infecções "oportunistas", deve-se reconhecer que a infecção bacteriana de trato respiratório inferior, causada pelos patógenos "usuais", é extremamente comum na infecção pelo HIV. Dentre os organismos envolvidos, encontram-se *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* e bastonetes Gram-negativos. As pneumonias bacterianas, em indivíduos HIV-positivos, são mais comuns, mais graves e mais frequentemente associadas à bacteremia do que nos indivíduos sem infecção pelo HIV.
- Nem todos os infiltrados pulmonares em indivíduos infectados pelo HIV são infecciosos. Uma gama de doenças não infecciosas, como sarcoma de Kaposi (Caps. 5 e 10),

******ebook converter DEMO Watermarks*******

linfoma não Hodgkin pulmonar (Cap. 12) e câncer de pulmão primário, ocorrem com grande frequência, e devem ser excluídas.

- A contagem de células T CD4+ é, geralmente, utilizada para direcionar o diagnóstico diferencial. Via de regra, as infecções bacterianas e tuberculosas ocorrem com contagens de CD4+ levemente reduzidas (mais de 200 células/μL); a pneumonia por *Pneumocystis* geralmente ocorre em contagens de células T CD4+ abaixo de 200 células/μL, ao passo que as infecções por CMV e *M. avium* permanecem incomuns até estágios bastante avançados da doença (contagens de células T CD4+ abaixo de 50 células/μL).

Por fim, é importante considerar que a doença pulmonar em indivíduos infectados pelo HIV pode ter mais de uma causa, e que até mesmo patógenos comuns podem ser responsáveis pela doença com manifestações atípicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores pulmonares

Em torno de 95% dos tumores primários de pulmão são carcinomas; os 5% restantes englobam um grupo heterogêneo que inclui carcinoides, neoplasias malignas mesenquimais (p. ex., fibrossarcomas, leiomiomas), linfomas e algumas poucas lesões benignas. O tumor benigno mais comum é um discreto “hamartoma”, esférico e pequeno (1 a 4 cm), que aparece frequentemente como ”lesão em moeda” em radiografias torácicas. Consiste, principalmente, em cartilagem madura misturada com gordura, tecido fibroso e vasos sanguíneos, em proporções variadas. Identificaram-se anormalidades citogenéticas clonais relacionadas com esta lesão, indicando que se trata, na realidade, de neoplasia benigna, sendo o nome hamartoma (que implica anomalia de desenvolvimento), portanto, mal-empregado.

Carcinomas

O carcinoma de pulmão é a mais importante causa de morte relacionada com o câncer nos países industrializados. Esta posição tem sido mantida em homens nos Estados Unidos há muito tempo, e é responsável por um terço das mortes de homens por câncer, e a principal causa de morte por câncer em mulheres também. As estimativas da Sociedade Americana de Câncer para o ano de 2016 foram de 221.200 novos casos de câncer de pulmão e 158.040 mortes. A incidência entre homens tem diminuído gradualmente, contudo vem aumentando entre mulheres que, desde 1987, têm morrido mais em virtude do câncer de pulmão do que do câncer de mama. Estes dados estatísticos refletem o fato de que a incidência de tabagismo aumentou significativamente entre as mulheres nos últimos 50 anos. O pico de incidência de câncer de pulmão se dá em indivíduos na sexta e na sétima décadas de vida. No momento do diagnóstico, mais de 50% dos pacientes já apresentam metástases distantes, ao passo que um quarto apresenta doença em linfonodos regionais. O prognóstico

******ebook converter DEMO Watermarks*******

se mantém sombrio: a taxa de sobrevida de 5 anos para todos os estágios de câncer de pulmão é de cerca de 16%, valor este que não se alterou nos últimos 35 anos; mesmo para a doença restrita ao pulmão, a taxa de sobrevida de 5 anos é de somente 45%.

Os quatro principais tipos histológicos de carcinomas de pulmão são adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de pequenas células (um subtipo de carcinoma neuroendócrino) e carcinoma de grandes células (Tabela 13.6). Em alguns casos, existe uma combinação de padrões histológicos (p. ex., carcinoma de pequenas células e adenocarcinoma). Os carcinomas de células escamosas e de pequenas células possuem a associação mais forte ao tabagismo, porém também há associação ao adenocarcinoma. De fato, devido às alterações dos padrões do tabagismo nos Estados Unidos, o adenocarcinoma substituiu o carcinoma de células escamosas como sendo o tumor primário de pulmão mais comum nos últimos anos. Os adenocarcinomas também têm sido, de longe, os tumores primários mais frequentes em mulheres, em indivíduos que nunca fumaram e naqueles com menos de 45 anos de idade.

Tabela 13.6

Classificação Histológica dos Tumores Pulmonares Epiteliais Malignos (Classificação da OMS de 2015, Versão Simplificada)

- Adenocarcinoma
  - Subtipos acinar, papilar, micropapilar, sólido, mucinoso, predominantemente com crescimento lepídico
- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma de grandes células
- Carcinoma neuroendócrino
  - Carcinoma de pequenas células
  - Carcinoma neuroendócrino de grandes células
  - Tumor carcinoide
- Carcinomas mistos
  - Carcinoma adenoescamoso
  - Carcinoma de pequenas células combinado
- Outras variantes morfológicas incomuns
  - Carcinoma sarcomatoide
  - Carcinoma de células fusiformes
  - Carcinoma de células gigantes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Até pouco tempo, os carcinomas de pulmão eram classificados em dois grandes grupos: câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC), sendo o último composto do adenocarcinoma, carcinomas de grandes células, de células escamosas, e neuroendócrino de grandes células. Esta classificação foi substituída recentemente por uma classificação da OMS, em 2015 (uma versão simplificada dela encontra-se na Tabela 13.6). A razão para esta separação é que, essencialmente, todos os CPPCs terão sofrido metástase no momento do diagnóstico. Diante disso, o melhor tratamento para estes casos é a quimioterapia sistêmica, com ou sem radioterapia. Por outro lado, é mais provável que os CPNPCs sejam ressecáveis, e geralmente respondam mal à quimioterapia convencional. Contudo, terapias tendo como alvo oncoproteínas específicas encontradas em subgrupos de CPNPC, principalmente adenocarcinomas, mas também carcinomas de células escamosas, já estão disponíveis. Portanto, caso haja disponibilidade de tecido adequado, o CPNPC pode ser submetido à análise molecular para determinar se pode ser utilizada a terapia-alvo. Além disso, novas abordagens de imunoterapia (bloqueio de ponto de verificação, discutido no Cap. 6) foram agora aprovadas para um subgrupo de CPNPC e estão sendo testadas para CPPCs.

Etiologia e Patogenia

Assim como ocorre com outros cânceres, os carcinomas de pulmão relacionados com o tabagismo surgem a partir de acúmulos graduais de mutações condutoras que resultam em transformação maligna de células progenitoras benignas no pulmão em células neoplásicas, que possuem as características típicas do câncer. A sequência de alterações moleculares não é aleatória, mas tende a seguir uma sequência caminhando paralelamente à progressão histológica em direção ao câncer. Desta forma, a inativação pontual dos genes supressores de tumor localizados no braço curto do cromossomo 3 (3p) é um evento inicial muito comum, ao passo que mutações no gene supressor de tumor *TP53* e no oncogene *KRAS* ocorrem de forma relativamente tardia. Determinadas alterações genéticas, como a perda

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de material cromossômico no 3p, são encontradas no epitélio brônquico benigno de tabagistas sem câncer de pulmão, o que sugere que grandes áreas da mucosa respiratória sofrem mutação pela exposição aos carcinógenos (“efeito de campo”). Neste solo fértil, as células que acumulam mutações adicionais eventualmente progridem para o câncer.

Um subgrupo de adenocarcinomas (cerca de 10% em brancos e 30% em asiáticos), especialmente os que surgem em mulheres não tabagistas, apresenta mutações que ativam o *receptor do fator de crescimento epidérmico* (*epidermal growth factor receptor – EGFR*), que é um receptor tirosina cinase que estimula as vias pró-crescimento envolvendo RAS, PI3K e outras moléculas de sinalização. Cabe observar que estes tumores são sensíveis a medicamentos que inibem a sinalização do EGFR, embora a resposta seja, geralmente, de curta duração. As mutações de EGFR e KRAS (em 30% dos adenocarcinomas) são mutuamente exclusivas, o que é esperado, visto que a KRAS está presente no final da via do EGFR. Outras mutações que podem ser alvos em potencial foram descritas em uma pequena proporção dos adenocarcinomas (4%-6%, ao todo), e incluem mutações que ativam outras tirosina cinases, como ALK, ROS1, HER2 ou c-MET. Cada uma destas cinases é alvo de diferentes medicamentos, o que acelerou uma nova era de tratamento “personalizado” do câncer de pulmão, onde as características genéticas do tumor guiam a terapia.

Com relação às influências carcinogênicas, há fortes indícios de que o tabagismo e, em grau bem menor, outros carcinógenos ambientais, sejam os principais responsáveis pelas mutações que originam os cânceres de pulmão. Cerca de 90% dos cânceres de pulmão ocorrem em tabagistas ativos ou naqueles que interromperam o hábito recentemente. Além disso, existe uma correlação quase linear entre a frequência de câncer de pulmão e maços/anos de tabagismo. O risco é 60 vezes maior nos fumantes inveterados habituais (dois maços por dia durante 20 anos) do que nos não fumantes. Por motivos ainda desconhecidos, as mulheres são mais suscetíveis aos carcinógenos da fumaça do tabaco do que os homens. Embora a interrupção do hábito

******ebook converter DEMO Watermarks*******

reduza o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão ao longo do tempo, ele nunca retorna ao nível basal, e as alterações genéticas que antecedem o desenvolvimento do câncer de pulmão podem persistir durante muitos anos no epitélio brônquico de ex-fumantes. O fumo passivo (proximidade a tabagistas) também aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão, assim como o fumo de cachimbo e de charuto, embora mais discretamente.

Outras influências carcinogênicas associadas a exposições ocupacionais atuam em conjunto com o tabagismo e podem ser, por vezes, responsáveis pelo câncer de pulmão sozinhas; como exemplos, têm-se o trabalho em minas de urânio, o trabalho com asbesto e a inalação de poeiras contendo arsênio, cromo, níquel ou cloreto de vinil. Um exemplo comum da interação sinérgica entre dois carcinógenos é o asbesto e o tabagismo. A exposição ao asbesto em não fumantes aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão em cinco vezes, ao passo que, em fumantes inveterados expostos ao asbesto, este risco se eleva a aproximadamente 55 vezes.

Embora o tabagismo e outras influências ambientais sejam fundamentais para a origem do câncer de pulmão, nem todos os indivíduos expostos à fumaça do tabaco desenvolvem câncer de pulmão (cerca de 11% dos fumantes inveterados o desenvolvem). É bastante provável que o efeito mutagênico dos carcinógenos seja modificado por fatores hereditários (genéticos). Cabe lembrar que muitos químicos requerem a ativação metabólica através do sistema da enzima monoxigenase do P-450 para a conversão em carcinógenos efetivos (Cap. 6). Os indivíduos que possuem determinados polimorfismos envolvendo os genes do P-450 apresentam maior capacidade de ativar pró-carcinógenos, encontrados na fumaça do cigarro, e assim são expostos a doses mais altas destes carcinógenos, o que aumenta o risco de desenvolvimento do câncer de pulmão. De maneira semelhante, indivíduos cujos linfócitos do sangue periférico sofrem quebras cromossômicas após exposição a carcinógenos relacionados com o tabagismo (genótipo sensível a mutagênicos) possuem risco mais de 10 vezes maior para o desenvolvimento de câncer de pulmão do que indivíduos do controle.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pela analogia da sequência de adenoma-carcinoma no cólon, acredita-se que alguns adenocarcinomas pulmonares invasivos surgem por meio de uma sequência de hiperplasia adenomatosa atípica – adenocarcinoma *in situ* – adenocarcinoma invasivo. Estudos de modelos murinos de lesões pulmonares identificaram uma população de células multipotentes na junção do ducto bronquioalveolar, denominadas *células-tronco bronquioalveolares* (*BASCs*). Após o dano ao pulmão, as BASCs multipotentes proliferam e renovam os tipos celulares normais (células de Clara bronquiolares e células alveolares) encontrados no local, facilitando, assim, a regeneração epitelial. Postula-se que as BASCs sofrem um evento desencadeador (p. ex., uma mutação somática do *KRAS*) que permite que estas células escapem dos mecanismos de pontos de verificação, resultando em adenocarcinomas pulmonares.

As alterações sequenciais que levam ao desenvolvimento de carcinomas de células escamosas estão bem documentadas; existe uma correlação linear entre a intensidade de exposição à fumaça do cigarro e o aparecimento de alterações epiteliais cada vez mais graves, que se iniciam com hiperplasias basais relativamente inócuas e metaplasia escamosa, progredindo para displasia escamosa e carcinoma *in situ*, até, finalmente, chegarem ao câncer invasivo.

Morfologia

Os carcinomas de pulmão iniciam-se como pequenas lesões tipicamente firmes e de cor cinza-esbranquiçada. Podem surgir como massas intraluminais, que invadem a mucosa brônquica, ou formar grandes massas avançando em direção ao parênquima pulmonar adjacente. Os **adenocarcinomas** são, de modo geral, **localizados perifericamente**, mas também podem ocorrer próximos ao hilo. Em geral, os adenocarcinomas crescem lentamente, formando massas menores do que outros subtipos, porém tendem a metastatizar amplamente, mesmo nos estágios iniciais. Podem assumir uma variedade de padrões de crescimento, como os **tipos acinar (formador de glândulas)** (Fig. 13.43C); **papilar**; **mucinoso**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(frequentemente multifocal e pode se manifestar como consolidação semelhante à pneumonia); e **sólido**. A variante sólida geralmente requer a evidenciação de mucina intracelular por colorações especiais para identificar sua diferenciação adenocarcinomatosa.

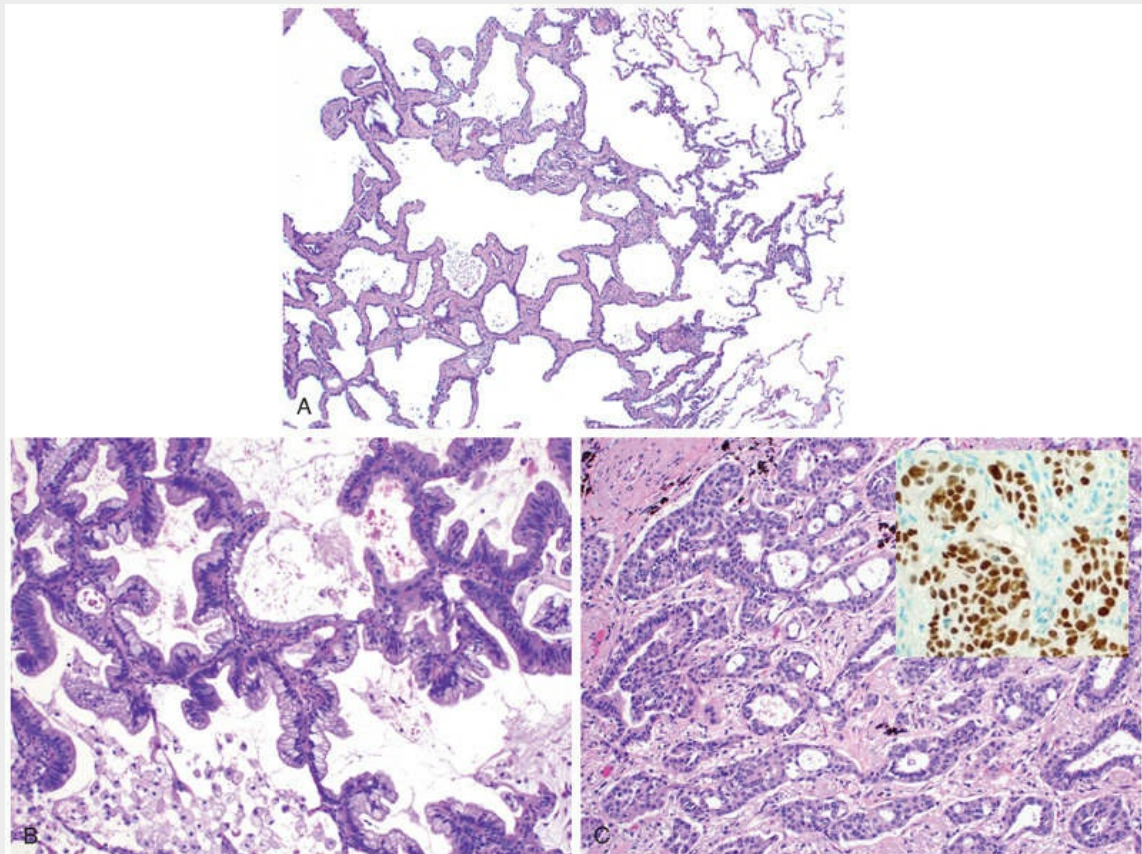



FIGURA 13.43 Adenocarcinoma e lesões associadas. (A) Hiperplasia adenomatosa atípica com epitélio cuboidal e fibrose intersticial leve. (B) Adenocarcinoma *in situ*, subtipo mucinoso, com o característico crescimento ao longo de septos alveolares preexistentes, sem invasão. (C) Adenocarcinoma formador de glândulas; o detalhe mostra marcação positiva para o fator de transcrição da tireoide (TTF-1), observado na maioria dos adenocarcinomas pulmonares.

O suposto precursor responsável pela origem do adenocarcinoma é a **hiperplasia adenomatosa atípica** (HAA) (Fig. 13.43A); considera-se que ela progride gradualmente para o adenocarcinoma *in situ*, seguido do adenocarcinoma minimamente invasivo (<3 cm

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de diâmetro com componente invasivo <5 mm), para então se tornar o adenocarcinoma invasivo (um tumor de qualquer tamanho com área de invasão >5mm). A HAA aparece como um foco bem-delimitado de proliferação epitelial (com diâmetro de 5 mm ou menos) composto de células cuboidais a colunares baixas, que apresentam hipercromasia nuclear, pleomorfismo e nucléolos proeminentes. Análises genéticas mostraram que a HAA é monoclonal e compartilha muitas aberrações moleculares com os adenocarcinomas (p. ex., mutações do *KRAS*).

O **adenocarcinoma *in situ*** (AIS) (conhecido anteriormente como carcinoma bronquioalveolar) geralmente envolve porções periféricas do pulmão como um único nódulo. As principais características do AIS são: diâmetro de 3 cm ou menos, crescimento ao longo de estruturas preexistentes, e preservação da arquitetura alveolar (Fig. 13.43B). As células tumorais, que podem ser não mucinosas, mucinosas ou mistas, crescem em uma monocamada, ao longo dos septos alveolares, que servem de suporte. Por definição, o AIS não apresenta destruição da arquitetura alveolar, nem invasão estromal com desmoplasia – achados que receberiam o diagnóstico de adenocarcinoma invasivo.

Os **carcinomas de células escamosas** são mais comuns em homens do que em mulheres, e estão fortemente relacionados com um histórico de tabagismo; **tendem a surgir no centro dos brônquios principais**, podendo eventualmente se disseminar para nódulos hilares locais; contudo, disseminam-se para fora do tórax mais tardiamente do que outros tipos histológicos. Lesões de grandes dimensões podem sofrer necrose central, levando à formação de **cavitação**. As lesões pré-neoplásicas que os antecedem, e que geralmente os acompanham, são bem-caracterizadas. Os carcinomas de células escamosas costumam ser precedidos pelo desenvolvimento, durante anos, de **metaplasia ou displasia escamosa** do epitélio brônquico, a qual, então, transforma-se em **carcinoma *in situ***. Esta fase pode durar muitos anos (Fig. 13.44). Neste momento, as células atípicas podem ser identificadas em raspados citológicos de escarro ou em fluido de lavado brônquico,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

embora a lesão seja assintomática e indetectável por meio de radiografias. Eventualmente, a pequena neoplasia alcança um estágio sintomático, quando uma massa tumoral bem-definida começa a obstruir a luz de um brônquio principal, frequentemente produzindo atelectasia distal e infecção. Simultaneamente, a lesão invade o parênquima pulmonar adjacente (Fig. 13.45A). O exame histológico revela uma variação destes tumores, desde neoplasias de células escamosas bem diferenciadas, com a presença de pérolas de queratina (Fig. 13.45B) e pontes intercelulares, até neoplasias pobremente diferenciadas, que exibem somente mínimas características de células escamosas.

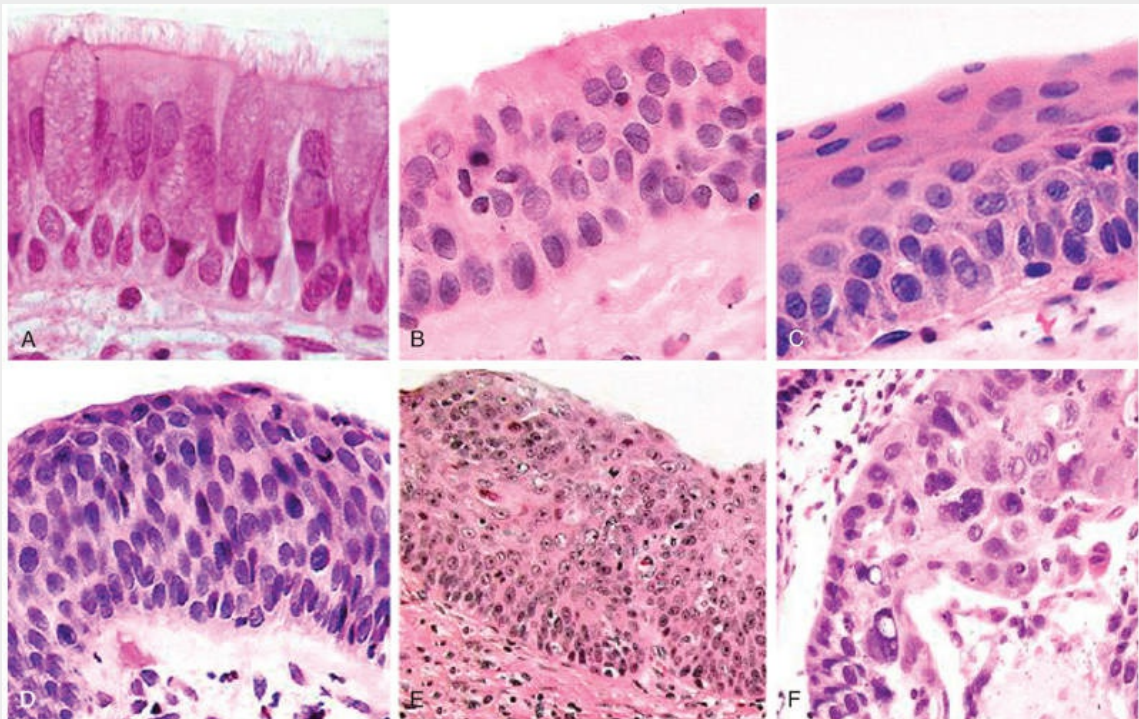



FIGURA 13.44 Lesões precursoras de carcinomas de células escamosas. (A a C) Dentre algumas das alterações mais iniciais (e "leves") do epitélio respiratório que sofreu injúria pelo tabaco, encontram-se a hiperplasia de células caliciformes (A), hiperplasia de células basais (ou de reserva) (B), e metaplasia escamosa (C). (D) Dentre as alterações mais preocupantes, inclui-se a displasia escamosa, caracterizada pela presença de epitélio escamoso desordenado, com perda de polaridade nuclear, hipercromasia nuclear, pleomorfismo e figuras mitóticas. (E e F) A displasia epitelial pode, por sua vez, progredir através dos estágios leve, moderado e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

acentuado. O carcinoma *in situ* (CIS) (E) é o estágio que imediatamente antecede o carcinoma de células escamosas invasivo (F). Fora a ausência de ruptura da membrana basal no CIS, suas características citológicas são semelhantes às do carcinoma. (A a E. Cortesia do Dr. Adi Gazdar, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. F. Reproduzido com a permissão de Travis WD, Colby TV, Corrin B et al, editores: World Health Organization histological typing of lung and pleural tumors, Heidelberg, 1999, Springer.)

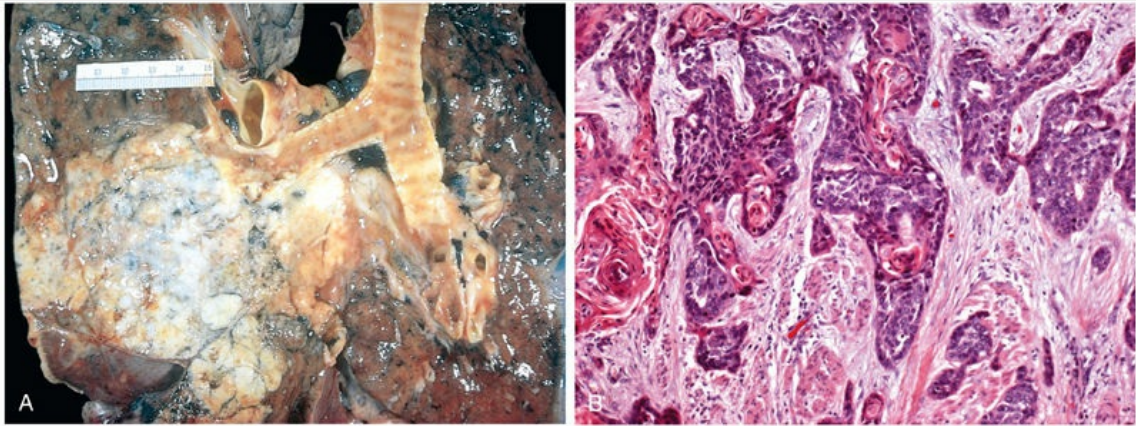



FIGURA 13.45 Carcinoma de células escamosas. (A) Carcinoma de células escamosas manifestando-se como uma massa central (hilar) que invade o parênquima adjacente. (B) Carcinoma de células escamosas bem-diferenciado, exibindo ceratinização e pérolas de queratina.

Os **carcinomas de grandes células** são tumores epiteliais malignos indiferenciados que não possuem as características citológicas do carcinoma neuroendócrino, nem qualquer evidência de diferenciação glandular ou escamosa. As células tipicamente apresentam núcleos aumentados, nucléolos proeminentes e quantidades moderadas de citoplasma.

Os **carcinomas de pulmão de pequenas células** (CPPC) geralmente aparecem como **massas localizadas centralmente**, de cor cinza-pálida, estendendo-se para o interior do parênquima pulmonar. Estes cânceres são compostos de células tumorais relativamente pequenas, com formato redondo a fusiforme, citoplasma escasso e cromatina finamente granular, com aparência de "sal e pimenta". Há presença de numerosas figuras de mitose

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(Fig. 13.46). A necrose é invariavelmente encontrada, e pode tomar grandes proporções. As células tumorais são frágeis e frequentemente apresentam fragmentação e artefato de "esmagamento" em espécimes de biópsia pequenos. Outro achado, que é mais bem visualizado em espécimes citológicos, é o amoldamento nuclear, em virtude da aposição das células tumorais com citoplasmas escassos. Estes tumores expressam vários marcadores neuroendócrinos (Tabela 13.7) e podem secretar uma gama de hormônios polipeptídicos que podem resultar em síndromes paraneoplásicas (ver adiante). No momento do diagnóstico, a maior parte terá se metastatizado para linfonodos hilares e mediastinais. Na classificação de 2015 da OMS, o CPPC está agrupado juntamente com o carcinoma neuroendócrino de grandes células, que é outro tumor bastante agressivo que exibe morfologia neuroendócrina e expressa marcadores neuroendócrinos (sinaptofisina, cromogranina e CD56). Podem ser observados **padrões mistos** (p. ex., carcinoma adenoescamoso, adenocarcinoma misto, carcinoma de pequenas células) em 10% (ou menos) dos carcinomas de pulmão.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

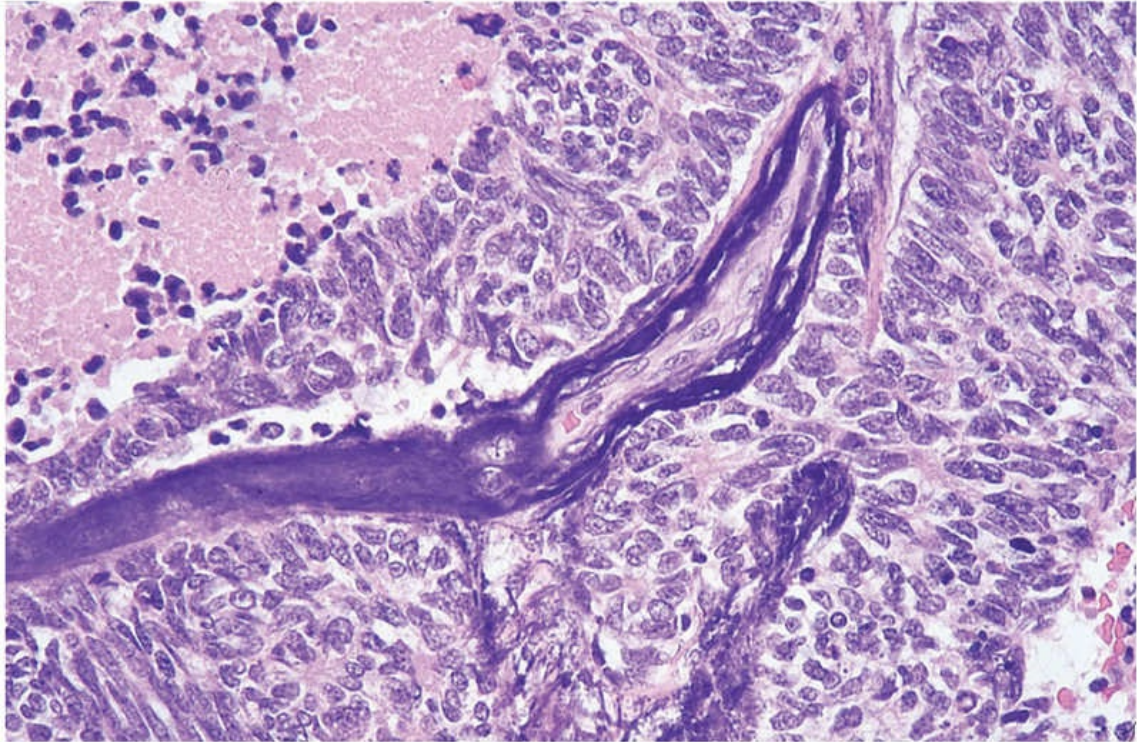



FIGURA 13.46 Carcinoma de pequenas células com células pequenas intensamente basofílicas e áreas de necrose *(superior esquerdo)*. Observe a coloração basofílica das paredes vasculares devido à incrustação de DNA das células tumorais necróticas (efeito de Azzopardi).

Tabela 13.7

Comparação entre Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células e Carcinoma Pulmonar de Não Pequenas Células (Adenocarcinoma e Carcinoma de Células Escamosas)

Característica	Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células	Carcinoma Pulmonar de Não Pequenas Células
Histologia		
	Citoplasma escasso; núcleos pequenos e hipercromáticos, com cromatina em padrão delicado; nucléolos indistinguíveis; camadas difusas de células	Citoplasma abundante; núcleos pleomórficos com cromatina de padrão grosseiro; nucléolos frequentemente proeminentes; arquitetura glandular ou escamosa
Marcadores Neuroendócrinos		
Por exemplo, grânulos de centro denso na microscopia eletrônica; expressão de cromogranina, sinaptofisina e CD56	Presentes	Ausentes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Marcadores Epiteliais		
Antígeno de membrana epitelial, antígeno carcinoembriogênico e filamentos intermediários de citoceratina	Presentes	Presentes
Mucina	Ausente	Presente nos adenocarcinomas
Produção de hormônio peptídico	Hormônio adrenocorticotrópico, hormônio antidiurético, peptídeo liberador de gastrina, calcitonina	Peptídeo relacionado com o hormônio paratireoidiano (PTH-rp) no carcinoma de células escamosas
Anormalidades de Genes Supressores de Tumor		
Deleções de *3p*	>90%	>80%
Mutações de *RB*	~ 90%	~ 20%
Mutações de *p16/CDKN2A*	~ 10%	>50%
Mutações de *TP53*	>90%	>50%
Anormalidades de Oncogenes Dominantes		
Mutações de *KRAS*	Raras	~ 30% (adenocarcinomas)
Mutações de *EGFR*	Ausentes	~ 20% (adenocarcinomas, não tabagistas, mulheres)
Rearranjos de *ALK*	Ausentes	4%-6% (adenocarcinomas, não tabagistas, frequentemente com morfologia de anel sinete)
Resposta a quimioterapia e radioterapia	Resposta frequentemente completa, porém invariavelmente recidivam	Incompleta

Cada um destes subtipos de câncer de pulmão tende a se disseminar para linfonodos na carina, no mediastino, e nas regiões de pescoço (nódulos escalenos) e clavícula, para, em seguida, disseminarem-se para sítios distantes. O envolvimento do nódulo supraclavicular esquerdo (nódulo de Virchow) é particularmente característico, por vezes chamando a atenção para um tumor primário oculto. Estes cânceres, quando avançados, frequentemente se estendem para os espaços pleural ou pericárdico, gerando inflamação e efusões. Podem comprimir ou infiltrar a veia cava superior, levando à congestão venosa ou à síndrome da veia cava. Neoplasias apicais podem invadir os plexos simpáticos braquial ou cervical, causando dor intensa na distribuição do nervo ulnar ou a síndrome de Horner (enolftalmia ipsilateral, ptose, miose e anidrose). Estas neoplasias apicais são, por vezes, denominadas **tumores de Pancoast**, e a combinação dos achados clínicos é chamada **síndrome de Pancoast**. O tumor de Pancoast é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

frequentemente acompanhado pela destruição da primeira e da segunda costelas e, ocasionalmente, das vértebras torácicas. Assim como para outros cânceres, as categorias de tumor-nódulo-metástase (TNM) são utilizadas para indicar o tamanho e a disseminação da neoplasia primária.

Características Clínicas

Os carcinomas de pulmão são lesões insidiosas que, com frequência, disseminam-se a tal ponto que não podem ser ressecadas, antes mesmo de produzirem sintomas. Em alguns casos, tosse e expectoração crônicas podem chamar a atenção para a doença quando ela ainda está localizada e ressecável. Quando outros sintomas, como rouquidão, dor no peito, síndrome da veia cava superior, efusão pericárdica ou pleural, ou atelectasia segmental persistente ou pneumonite, aparecem, o prognóstico é sombrio. É comum que o tumor se apresente com sintomas causados pela disseminação metastática para sítios como cérebro (alterações mentais ou neurológicas), fígado (hepatomegalia) ou ossos (dor). Embora as glândulas adrenais possam ser quase obliteradas pela doença metastática, a insuficiência adrenal (doença de Addison) é incomum, visto que ilhas de células corticais suficientes para a manutenção da função adrenal costumam ser mantidas.

De uma forma geral, o carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma possuem prognóstico mais favorável do que o CPPC. Quando se detecta carcinoma de células escamosas ou adenocarcinoma antes de haver metástase ou disseminação local (como em pacientes de alto risco, sob acompanhamento imaginológico), a cura é possível, por meio de lobectomia ou pneumonectomia. Adenocarcinomas não ressecáveis associados a mutações em tirosina cinases que podem ser alvos em potencial, como EGFR, podem apresentar respostas notáveis a inibidores específicos. Alguns destes pacientes apresentam remissões em longo prazo, no entanto, é mais comum haver recidiva dentro de alguns meses a cerca de um ano. Inevitavelmente, em tumores resistentes, são encontradas novas mutações que alteram o alvo da medicação (p. ex., uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mutação adicional no *EGFR* que previne a ligação da medicação) ou que contornam a dependência do tumor pelo alvo da medicação. Atualmente, muitos esforços têm sido dirigidos para a compreensão dos mecanismos de resistência aos fármacos-alvo, de forma a desenvolver estratégias para sua prevenção. Os inibidores imunológicos de *checkpoints* (pontos de verificação) conseguem produzir respostas em um subgrupo de tumores, especialmente aqueles relacionados com o tabagismo (possivelmente em decorrência da alta carga de neoantígenos), e representam um novo e promissor caminho para a terapia.

Em contrapartida, o quadro para o CPPC, infelizmente, sofreu poucas alterações. Os CPPCs encontram-se invariavelmente disseminados no momento da detecção, mesmo quando o tumor primário parece pequeno e localizado; portanto, a ressecção cirúrgica não é uma opção viável. Os CPPCs são muito sensíveis à quimioterapia, porém quase sempre recidivam e, até o momento, ainda não estão disponíveis terapias-alvo. A média de sobrevida, mesmo com tratamento, é de somente um ano, e apenas 5% sobrevivem após 10 anos. Como estes tumores possuem alta incidência de metástase, é provável que sejam imunogênicos. Diante disso, terapias imunológicas direcionadas para *checkpoints* têm produzido respostas encorajadoras em pacientes com CPPC avançado.

Além dos efeitos diretos das células tumorais, estima-se que 3% a 10% dos pacientes com câncer de pulmão desenvolvam *síndromes paraneoplásicas* (Cap. 6). Estas incluem (1) hipercalcemia causada pela secreção de um peptídeo relacionado com o hormônio paratireoidiano; (2) síndrome de Cushing (pelo aumento da produção de hormônio adrenocorticotrópico); (3) síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético; (4) síndromes neuromusculares, tais como síndrome miastênica, neuropatia periférica e polimiosite; (5) baqueteamento dos dedos e osteoartropatia pulmonar hipertrófica; e (6) anormalidades de coagulação, como tromboflebite migratória, endocardite não bacteriana e coagulação intravascular disseminada. A hipercalcemia é mais encontrada em neoplasias de pequenas células; as síndromes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hematológicas, em adenocarcinomas; e as síndromes neurológicas, em neoplasias de pequenas células; contudo, pode haver exceções.

Resumo

Carcinoma de pulmão

- Os três principais subtipos histológicos são adenocarcinoma (mais comum), carcinoma de células escamosas e carcinoma de pequenas células, cada um dos quais é clínica e geneticamente distinto. Os adenocarcinomas são os cânceres mais frequentes, em geral, e são especialmente comuns em mulheres e não fumantes.
- O tabagismo é o fator de risco mais importante para o câncer de pulmão.
- Dentre as lesões precursoras, encontram-se a hiperplasia adenomatosa atípica e o adenocarcinoma *in situ* para os adenocarcinomas, e displasia escamosa para o câncer escamoso.
- Tumores com 3 cm de diâmetro ou menos caracterizados pelo crescimento pleno ao longo de estruturas preexistentes, sem invasão estromal, são denominados adenocarcinoma *in situ*.
- Os CPPCs são tratados de forma mais eficiente pela quimioterapia, pois praticamente todos são metastáticos no momento do diagnóstico. Os demais carcinomas podem ser curados por cirurgia se estiverem restritos ao pulmão. Terapias direcionadas, como a terapia com inibidores de EFGR para adenocarcinomas com mutações de EGFR, podem ser efetivas, sendo excelentes exemplos de terapia personalizada contra o câncer. Atualmente, estão sendo desenvolvidas imunoterapias, com perspectivas promissoras.
- Os cânceres de pulmão causam, frequentemente, várias síndromes paraneoplásicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores Carcinoides

Os tumores carcinoides são neoplasias malignas compostas de células que contêm grânulos neurossecretores com centro denso em seu citoplasma e podem, raramente, secretar polipeptídeos hormonalmente ativos. São considerados carcinomas neuroendócrinos de baixo grau e subclassificados como típicos ou atípicos; ambos são, geralmente, ressecáveis e curáveis. Podem, ocasionalmente, ocorrer como parte da síndrome da neoplasia endócrina múltipla (Cap. 20). Os carcinoides brônquicos acometem adultos jovens (média de 40 anos) e representam cerca de 5% de todas as neoplasias pulmonares.

Morfologia

A maior parte dos carcinoides origina-se nos brônquios principais e crescem em dois padrões: (1) uma massa intraluminal polipoide obstrutiva e com formato esférico (Fig. 13.47A); ou (2) uma placa mucosa que penetra na parede brônquica, e se dispersa no tecido peribrônquico – a lesão conhecida como **lesão em “botão de colarinho”**. Mesmo as lesões penetrantes crescem empurrando o tecido pulmonar ao longo de uma larga frente e são bem-demarcadas. Os carcinoides periféricos são menos comuns. Embora 5 a 15% dos carcinoides tenham metastatizado para os nódulos hilares no momento do diagnóstico, são raras as metástases à distância. Histologicamente, os **carcinoides típicos**, assim como seus homólogos no trato intestinal, são compostos de ninhos de células uniformes, que possuem núcleos redondos e regulares, com cromatina em padrão “sal e pimenta”, mitoses poucas ou ausentes, e pouco pleomorfismo (Fig. 13.47B). Já os tumores **carcinoides atípicos** apresentam altas taxas de mitose e pequenos focos de necrose. Estes tumores possuem maiores incidências de metástases distantes e em linfonodos do que os carcinoides típicos. E, ao contrário dos carcinoides típicos, os tumores atípicos apresentam mutações do *TP53* em 20 a 40% dos casos. Os carcinoides típicos e atípicos, e o carcinoma neuroendócrino de grandes células e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

carcinoma de pequenas células podem ser vistos como um grupo de crescente agressividade histológica e potencial maligno dentro do espectro de neoplasias neuroendócrinas pulmonares.

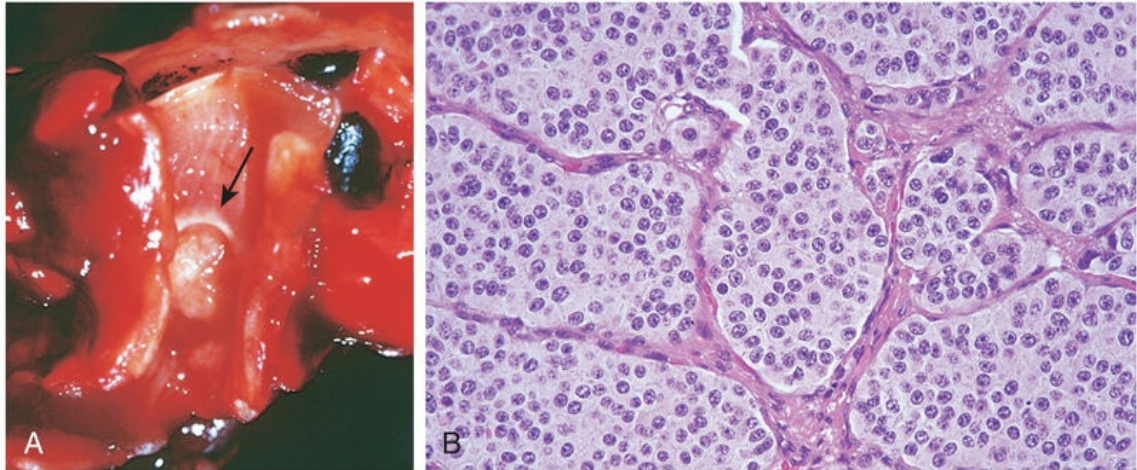



FIGURA 13.47 Carcinoide brônquico. (A) Carcinoide crescendo como uma massa pálida e esférica (*seta*) projetando-se em direção à luz do brônquio. (B) Aspecto histológico demonstrando núcleos pequenos, arredondados e uniformes, e citoplasma moderado. (Cortesia do Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois.)

A maioria dos tumores manifesta-se com sinais e sintomas relacionados com seu crescimento intraluminal, dentre eles tosse, hemoptise e infecções brônquicas e pulmonares recorrentes. Os tumores periféricos costumam ser assintomáticos e são descobertos incidentalmente em radiografias torácicas. Apenas em raras ocasiões, os carcinoides pulmonares induzem a *síndrome carcinoide*, caracterizada por episódios intermitentes de diarreia, rubor e cianose. As taxas de sobrevida de 5 e 10 anos relatadas para os carcinoides típicos são acima de 85%, ao passo que, para carcinoides atípicos, elas caem para 56 e 35%, respectivamente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Lesões pleurais

A doença pleural é, geralmente, uma complicação decorrente de uma doença pulmonar subjacente. Na necrópsia são frequentemente encontradas infecções secundárias e adesões pleurais. Os distúrbios primários importantes são (1) infecções bacterianas intrapleurais primárias e (2) *mesotelioma maligno*, que é uma neoplasia primária da pleura.

Efusão Pleural e Pleurite

As efusões pleurais (líquido no espaço pleural) podem ser transudatos ou exsudatos. Quando a efusão é um transudato, a condição denomina-se *hidrotórax*. A insuficiência cardíaca congestiva é a causa mais comum de hidrotórax bilateral. Um exsudato com conteúdo proteico acima de 30 g/L e, frequentemente, células inflamatórias, sugere pleurite. As quatro principais causas para a formação de *exsudato pleural* são (1) invasão microbiana através da extensão direta de uma infecção pulmonar, ou de colonização por via sanguínea (*pleurite supurativa* ou *empiema*); (2) câncer (carcinoma de pulmão, neoplasias metastáticas no pulmão ou na superfície pleural, mesotelioma); (3) infarto pulmonar; e (4) pleurite viral. Outras causas, menos comuns, de efusões pleurais exsudativas são lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e uremia, bem como cirurgia torácica prévia. As efusões malignas são caracteristicamente grandes e frequentemente hemorrágicas *(pleurite hemorrágica)*. O exame citológico pode revelar a presença das células malignas.

Qualquer que seja a causa, os transudatos e exsudatos serosos são, geralmente, reabsorvidos sem efeitos residuais, caso a origem seja suspensa ou controlada. Por outro lado, os exsudatos fibrinosos, hemorrágicos e supurativos podem levar à organização fibrosa, gerando adesões ou espessamentos fibrosos da pleura, que podem sofrer calcificação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pneumotórax, Hemotórax e Quilotórax

O *pneumotórax* refere-se à presença de ar ou outro gás no saco pleural. Pode ocorrer em adultos jovens e aparentemente saudáveis, geralmente sem qualquer doença pulmonar conhecida (pneumotórax simples ou espontâneo), ou devido a algum distúrbio pulmonar ou torácico prévio (pneumotórax secundário), como enfisema ou fratura de costela. O pneumotórax secundário é a consequência da ruptura de qualquer lesão pulmonar situada próxima à superfície pleural, que permite que o ar inspirado tenha acesso à cavidade pleural. As lesões pulmonares implicadas podem ser enfisema, abscessos pulmonares, tuberculose, carcinoma e muitos outros processos menos comuns. O suporte de ventilação mecânica também pode desencadear pneumotórax secundário.

Existem inúmeras complicações possíveis em decorrência do pneumotórax. O escape de ar promovido pelo efeito de válvula pode gerar pneumotórax de tensão, que desloca o mediastino. O comprometimento da circulação pulmonar é uma possível consequência disto e pode ser fatal. Caso o vazamento sele, e o pulmão não seja reexpandido dentro de algumas semanas (seja espontaneamente ou através de intervenção médica ou cirúrgica), pode haver cicatrização tão intensa que ele não seja mais capaz de se expandir novamente por completo. Nestes casos, forma-se uma coleção de líquido na cavidade pleural, gerando um hidropneumotórax. Com o colapso prolongado, o pulmão torna-se vulnerável à infecção, bem como a cavidade pleural, quando a comunicação entre ela e o pulmão persiste. O empiema é, portanto, uma complicação importante do pneumotórax (piopneumotórax).

O *hemotórax* é a coleção de sangue inteiro (ao contrário da efusão hemorrágica) na cavidade pleural, pode ser uma complicação em virtude do rompimento de aneurisma aórtico intratorácico – um evento que é quase sempre fatal. Com o hemotórax, o sangue coagula dentro da cavidade pleural, diferentemente das efusões pleurais hemorrágicas.

O *quilotórax* é uma coleção pleural de líquido linfático leitoso, contendo lipídeos. O volume total de líquido pode não ser grande,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

porém o quilotórax é sempre significativo, pois implica a obstrução de ductos linfáticos principais, geralmente por um câncer intratorácico (p. ex., uma neoplasia mediastínica primária ou secundária, como um linfoma).

Mesotelioma Maligno

O mesotelioma maligno adquiriu grande importância, pois está altamente relacionado com a exposição aérea ao asbesto. Trata-se de um tipo raro de câncer de células mesoteliais, que geralmente surge na pleura parietal ou visceral; menos comumente, também pode acometer peritônio e pericárdio. Aproximadamente 80% a 90% dos indivíduos com este câncer apresentam histórico de exposição ao asbesto. Aqueles que trabalham diretamente com asbesto (trabalhadores de estaleiros, mineradores, instaladores de isolamentos) apresentam os maiores riscos, entretanto os mesoteliomas malignos aparecem em indivíduos cuja única exposição é viver perto de uma fábrica de asbesto, ou ser parente de alguém que trabalha com asbesto. O período de latência para o desenvolvimento do mesotelioma maligno após a exposição inicial é longo, sendo, geralmente, de 25 a 40 anos, sugerindo que as mutações condutoras que o originam são adquiridas lentamente, após longo período. Conforme dito anteriormente, a combinação do tabagismo com a exposição ao asbesto aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de carcinoma de pulmão, contudo não aumenta o risco para o mesotelioma maligno.

Uma vez inaladas, as fibras de asbesto permanecem no corpo por toda a vida. Assim, o risco após a exposição não reduz com o tempo (ao contrário do risco devido ao tabagismo, que cai após a interrupção do hábito). Tem sido aceita a hipótese de que as fibras de asbesto se agrupam preferencialmente próximas à camada de células mesoteliais, onde geram espécies reativas de oxigênio, que causam danos ao DNA e mutações. O sequenciamento do genoma do mesotelioma revelou múltiplas mutações condutoras, muitas das quais se agrupam em vias envolvidas com reparo de DNA, controle do ciclo celular e sinalização de fatores de crescimento. Destaca-se um dos genes mais comumente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mutados no mesotelioma esporádico – o *BAP1* – que codifica um supressor de tumor envolvido no reparo de DNA, e que também é afetado por mutações de linhagem germinativa em famílias com alta incidência de mesotelioma.

Morfologia

Os mesoteliomas malignos são frequentemente precedidos de **fibrose pleural e formação de placa** extensos, prontamente visualizados em tomografias computadorizadas. Estes tumores iniciam-se em uma região restrita, e disseminam-se, significativamente, com o tempo, seja por crescimento contíguo, ou por colonização difusa das superfícies pleurais. Na necrópsia, o pulmão afetado encontra-se **tipicamente envolto por uma camada de tumor firme, de cor amarelo-esbranquiçada, e variavelmente gelatinosa**, que oblitera o espaço pleural (Fig. 13.48). A neoplasia pode invadir diretamente a parede torácica ou o tecido pulmonar subpleural, entretanto metástases distantes são incomuns. As células mesoteliais normais são bifásicas, podendo originar tanto células de revestimento pleural, quanto células do tecido conjuntivo fibroso subjacente. Diante disso, os mesoteliomas podem apresentar três aparências: (1) **epitelial**, apresenta células cuboidais com pequenos brotamentos papilares revestindo espaços tubulares e microcísticos (este é o padrão mais comum e também um dos mais passíveis de serem confundidos com o adenocarcinoma pulmonar); (2) **sarcomatoso**, com células fusiformes, ou, por vezes, semelhantes a fibroblastos, crescendo em camadas; e (3) **bifásico**, com áreas tanto do padrão sarcomatoso quanto do epitelial.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 13.48 Mesotelioma maligno. Observe o tumor pleural espesso, firme e de cor branca que envolve o pulmão.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Lesões do trato respiratório superior

Infecções Agudas

As infecções agudas do trato respiratório superior estão entre as doenças que mais acometem os humanos, manifestando-se mais frequentemente como o “resfriado comum”. As características clínicas são bem-conhecidas: congestão nasal acompanhada de coriza; espirros; garganta dolorida e seca, com prurido; e um discreto aumento na temperatura, que é mais evidente em crianças. Os patógenos mais comuns são os rinovírus, porém também podem estar envolvidos coronavírus, vírus sincicial respiratório, vírus da parainfluenza e da influenza, adenovírus, enterovírus e, por vezes, estreptococos β-hemolíticos. Em um número significativo de casos (cerca de 40%), não se consegue determinar a causa; talvez novos vírus sejam descobertos. A maioria destas infecções ocorre no outono e no inverno e são autolimitadas (geralmente duram uma semana, ou menos). Em raros casos, os resfriados podem sofrer complicações, com o desenvolvimento de otite média bacteriana ou sinusite.

Além do resfriado, as infecções do trato respiratório superior podem produzir sinais e sintomas localizados na faringe, na epiglote ou na laringe. A *faringite aguda* manifesta-se como garganta dolorida e pode ser causada por inúmeros agentes. A faringite branda, com mínimos achados clínicos, frequentemente acompanha um resfriado, e é a forma mais comum de faringite. As formas mais graves, com tonsilite associada à hiperemia intensa e exsudatos, ocorrem com infecções por estreptococos β-hemolíticos e adenovírus. É importante que a tonsilite estreptocócica seja identificada precocemente devido ao potencial de desenvolvimento de abscesso peritonsilar, ou de progressão para glomerulonefrite pós-estreptocócica e febre reumática aguda. A infecção pelo vírus Coxsackie A pode produzir vesículas e úlceras faríngeas (herpangina). A mononucleose infecciosa, causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV), é uma importante causa de faringite, e carrega o apelido de “doença do beijo” – refletindo uma forma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

comum de transmissão em indivíduos não expostos previamente.

A *epiglotite bacteriana* é uma síndrome que afeta, predominantemente, crianças que tenham sido infectadas pelo *H. influenzae* na epiglote, e cujos principais achados são dor e obstrução das vias aéreas. O início é abrupto. A falha em não observar a necessidade da manutenção das vias aéreas abertas em uma criança com esta condição pode trazer consequências fatais. O advento da vacinação contra o *H. influenzae* reduziu significativamente a incidência desta doença.

A *laringite aguda* pode ser originada pela inalação de irritantes ou pode ser causada por reações alérgicas. Também pode ser causada pelos agentes responsáveis pelo resfriado, geralmente envolvendo a faringe e as vias nasais, bem como a laringe. Cabe destacar brevemente duas formas incomuns, porém importantes, da laringite: *tuberculosa* e *diftérica*. A primeira é, quase sempre, uma consequência de tuberculose ativa prolongada, durante a qual o escarro infectado é expectorado. A laringite diftérica tornou-se felizmente uma doença incomum, devido à ampla imunização contra a toxina diftérica. Após a inalação, a *Corynebacterium diphtheriae* implanta-se na mucosa das vias aéreas superiores, onde produz uma poderosa exotoxina, que causa necrose do epitélio da mucosa, acompanhada de um denso exsudato fibrinopurulento que gera a clássica pseudomembrana superficial de cor acinzentada da difteria. Os principais riscos desta infecção são a descamação e aspiração da pseudomembrana (que causa obstrução das vias aéreas principais), e a absorção das exotoxinas bacterianas (ocasionando miocardite, neuropatia periférica e outras lesões teciduais).

Nas crianças, o vírus da parainfluenza é a causa mais comum da laringotraqueobronquite, conhecida mais comumente como *crupe*, contudo outros agentes, como o vírus sincicial, também podem precipitar esta condição. Embora seja autolimitada, a crupe pode causar estridor assustador durante a inspiração, e tosse persistente. Por vezes, a reação inflamatória laríngea pode estreitar a via aérea a tal ponto que causa insuficiência respiratória. As infecções virais do trato respiratório superior predispõem o paciente a infecções

******ebook converter DEMO Watermarks*******

bacterianas secundárias, especialmente por estafilococos, estreptococos ou *H. influenzae*.

Carcinoma da Nasofaringe

O carcinoma da nasofaringe é uma neoplasia rara que merece ser comentada devido (1) ao fato de possuir fortes ligações epidemiológicas com o EBV e (2) à alta frequência deste câncer entre os chineses, o que levanta a possibilidade de haver oncogênese viral em um contexto de suscetibilidade genética. Acredita-se que o EBV infecte o hospedeiro primeiramente replicando-se no epitélio da nasofaringe, para em seguida infectar os linfócitos B tonsilares próximos. Em alguns indivíduos, isto leva à transformação das células epiteliais. Ao contrário do que ocorre no linfoma de Burkitt (Cap.12), que é outro tumor associado ao EBV, o genoma do EBV é encontrado em virtualmente todos os carcinomas de nasofaringe, inclusive aqueles que acometem indivíduos fora das áreas endêmicas da Ásia.

As três variantes histológicas são: carcinoma de células escamosas ceratinizante, carcinoma de células escamosas não ceratinizante e carcinoma indiferenciado; este último é o mais comum e o mais fortemente ligado ao EBV. A neoplasia indiferenciada caracteriza-se pela presença de grandes células epiteliais com bordas celulares indistinguíveis (refletindo o padrão de crescimento "sincicial") e núcleos eosinofílicos proeminentes. Nos carcinomas de nasofaringe, as células tumorais encontram-se, frequentemente, acompanhadas de uma grande quantidade de células T, que são consideradas uma resposta aos antígenos virais. Os carcinomas de nasofaringe invadem localmente, disseminam-se para linfonodos cervicais, e então metastatizam para sítios distantes. Tendem a ser radiossensíveis, com relatos de taxas de sobrevida de 5 anos de 50%, mesmo para pacientes com cânceres avançados. Têm sido relatadas respostas a inibidores imunológicos de *checkpoints*, fornecendo uma nova estratégia terapêutica para tumores que não respondem à terapia convencional.

Tumores de Laringe

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Inúmeras neoplasias não tumorais, benignas e malignas, de origem epitelial e mesenquimal, podem surgir na laringe, porém somente nódulos de cordas vocais, papilomas e carcinomas de células escamosas são suficientemente comuns para serem aqui comentados. Em todas estas condições, a principal característica é a rouquidão.

Lesões Não Malignas

Os *nódulos de cordas vocais* ("pólipos") são protrusões lisas e hemisféricas (geralmente <0,5 cm de diâmetro) localizadas, mais frequentemente, nas cordas vocais. Os nódulos são compostos de tecido fibroso e recobertos por mucosa escamosa estratificada, que geralmente encontra-se intacta, mas que pode estar ulcerada devido a trauma pelo contato com outra corda vocal. Estas lesões acometem principalmente fumantes inveterados ou cantores (nódulos de cantor), sugerindo que sejam ocasionadas por irritação crônica ou excesso de uso.

O *papiloma de laringe* ou *papiloma escamoso* de laringe é uma neoplasia benigna, geralmente localizada nas cordas vocais verdadeiras, formando uma lesão exofítica macia, semelhante à framboesa, raramente ultrapassando 1 cm de diâmetro. Histologicamente, consiste em múltiplas e delgadas projeções digitiformes, com centros fibrovasculares e superfície de epitélio escamoso estratificado típico. Quando o papiloma encontra-se na extremidade livre da corda vocal, pode haver trauma, gerando ulceração acompanhada de hemoptise.

Os papilomas são, geralmente, únicos em adultos, entretanto, com frequência, são múltiplos em crianças, em quem a condição denomina-se *papilomatose respiratória recorrente (PRR)*, visto que tipicamente tendem à recorrência após a excisão. Estas lesões são causadas pelo papilomavírus humano (HPV), tipos 6 e 11, e é comum que regridam espontaneamente na puberdade. A transformação maligna é rara. A causa mais provável de ocorrência em crianças é a transmissão vertical de uma mãe infectada durante o parto. Desta forma, a recém-disponível vacina contra HPV pode proteger mulheres em idade fértil contra os tipos 6 e 11, podendo, assim, prevenir a PRR

******ebook converter DEMO Watermarks*******

em crianças.

Carcinoma de Laringe

O carcinoma de laringe representa somente 2% de todos os cânceres. Ocorre mais frequentemente após os 40 anos de idade, sendo mais comum em homens do que em mulheres (razão de 7:1). As influências ambientais são muito importantes na etiologia; quase todos os casos ocorrem em tabagistas, e a exposição a álcool e ao asbesto também parece ser importante. Foram detectadas sequências do papilomavírus humano em cerca de 15% dos tumores, sendo que estes tendem a apresentar prognóstico melhor que os demais carcinomas.

Em torno de 95% dos cânceres de laringe são típicos carcinomas de células escamosas. Raramente, encontram-se adenocarcinomas, provavelmente surgindo a partir de glândulas mucosas. Em 60% a 75% dos casos, o tumor desenvolve-se diretamente nas cordas vocais (tumores glóticos), porém também podem surgir acima das cordas vocais (supraglótico, de 25% a 40%), ou abaixo delas (subglótico, <5%). Os carcinomas de células escamosas de laringe iniciam-se como lesões *in situ* que, com o tempo, formam placas enrugadas, de cor cinza-perolada, na superfície mucosa, progredindo, em seguida, para lesões ulceradas e com aspecto de fungo (Fig. 13.49). Os tumores glóticos são, geralmente, carcinomas de células escamosas ceratinizantes bem ou moderadamente diferenciados. Como se pode esperar de lesões que acometem áreas submetidas à exposição recorrente a carcinógenos ambientais, a mucosa adjacente pode exibir hiperplasia de células escamosas com focos de displasia, ou até mesmo, carcinoma *in situ*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

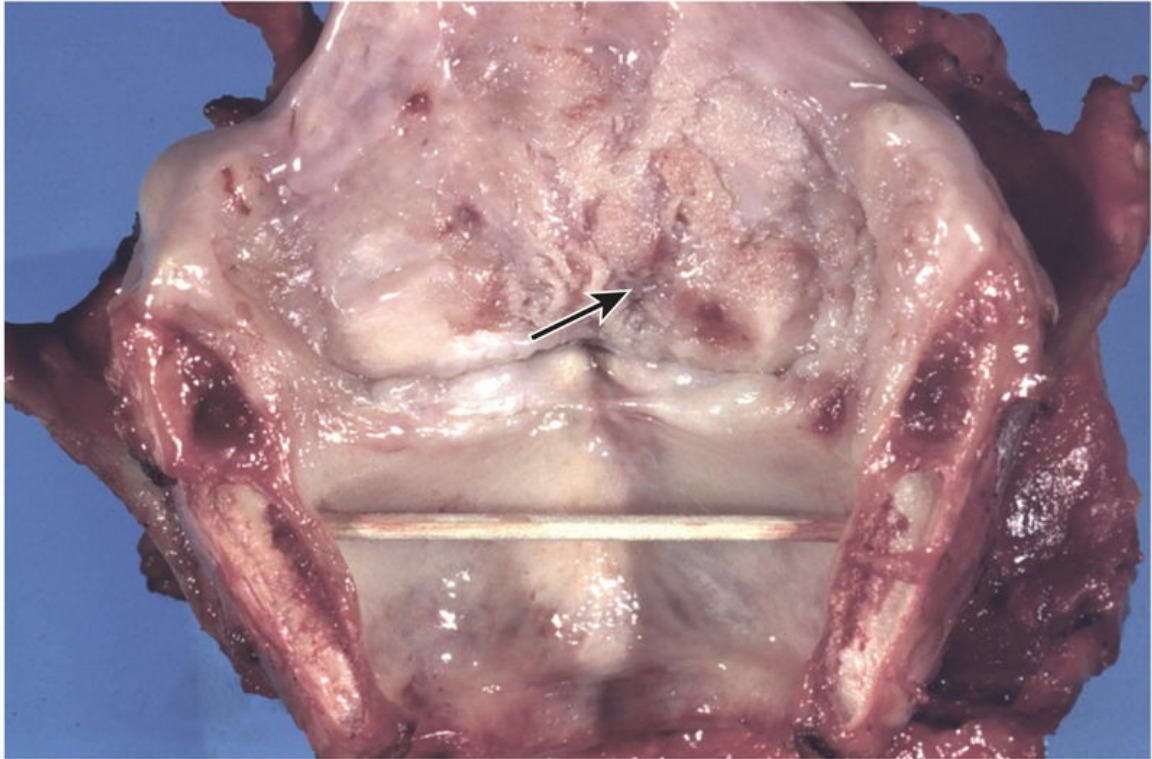



FIGURA 13.49 Carcinoma de células escamosas de laringe *(seta)* desenvolvendo-se em uma localização supraglótica (acima das cordas vocais verdadeiras).

O carcinoma de laringe manifesta-se clinicamente como uma rouquidão persistente. A localização do tumor na laringe possui grande impacto sobre o prognóstico. Por exemplo, cerca de 90% dos tumores glóticos estão ainda restritos à laringe no momento do diagnóstico. Primeiramente, em decorrência da interferência na mobilidade das cordas vocais, os sintomas se desenvolvem precocemente no curso da doença; em segundo lugar, a região glótica é pobre em suprimento linfático, portanto a disseminação para além da laringe é incomum. Por outro lado, a laringe supraglótica é rica em espaços linfáticos, de forma que quase um terço destes tumores metastatizam para linfonodos regionais (cervicais). Os tumores subglóticos tendem a permanecer clinicamente quiescentes, geralmente manifestam-se já como doença avançada. Com cirurgia, radioterapia, ou tratamento combinado, muitos pacientes podem ser curados, porém cerca de 1/3 morre pela doença. A causa de morte mais comum é a disseminação de metástases e caquexia, por vezes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

complicadas por infecção pulmonar.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet*. 2013;13:693. [Uma revisão sobre o papel exercido pela disfunção de telômero na fibrose pulmonar idiopática e em outras doenças.]

Ashley V, Harris CC. Biomarker development in the precision medicine era: lung cancer as a case study. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:525. [Uma discussão sobre o impacto da terapia-alvo no diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão.]

Best DH, Austin ED, Chung WK, et al. Genetics of pulmonary hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29:520. [Descrição dos avanços mais recentes nos mecanismos genéticos e moleculares da hipertensão pulmonar.]

Bittar HET, Yousem SA, Wenzel SE. Pathobiology of severe asthma. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:511. [Uma revisão abordando a patobiologia da asma grave, vias e células inflamatórias, as alterações estruturais e de remodelamento e terapia-alvo.]

Boyton RJ, Altmann DM. Bronchiectasis: current concepts in pathogenesis, immunology, and microbiology. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:523. [Uma revisão da patogenia da bronquiectasia, com ênfase nas interações entre a imunidade do hospedeiro e microrganismos.]

Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1946. [Uma breve e atual revisão de um distúrbio ainda enigmático.]

Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:435. [Uma relevante revisão da patogenia da DPOC, que ressalta as participações da inflamação, de reparo e remodelamento teciduais, e da doença de vias aéreas menores na DPOC.]

Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2012;142:208. [Esta revisão resume os aspectos clínicos e patofisiológicos da pneumonite por hipersensibilidade.]

Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. *Lancet*. 2012;379:2008. [Uma revisão sobre a patogenia da silicose e sua relação com a tuberculose e o câncer de pulmão.]

Meyers DA, Bleecker ER, Holloway JW, et al. Asthma genetics and personalized medicine, Lancet. *Respir Med*. 2014;2:405. [Discussão sobre o delicado equilíbrio entre resposta do hospedeiro, tuberculose, imunidade e dano tecidual.]

Orme IM, Robinson RT, Cooper AM. The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung. *Nat Immunol*. 2015;16:57. [Discussão sobre o delicado equilíbrio entre resposta do hospedeiro, tuberculose, imunidade e dano tecidual.]

Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:1241. [Uma revisão que compara e contrasta a DPOC e a asma, ressaltando características comuns e distintas.]

Semenova EA, Nagel R, Berns A. Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer. *Genes Dev*. 2015;29:1447. [Uma revisão da patobiologia e de novas estratégias terapêuticas relacionadas com o câncer de pulmão de células pequenas.]

Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(SupplD):34. [Uma classificação clínica baseada nas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

características patológicas e hemodinâmicas, e nas abordagens terapêuticas.]

Swanton C, Govinan R. Clinical implications of genomic discoveries in lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;374:1864. [Uma revisão que avalia como as visões genômicas sobre a patogenia de cada subtipo principal de câncer de pulmão têm alterado a abordagem clínica para com os pacientes portadores da doença.]

Sweatt AJ, Levitt JE. Evolving epidemiology and definitions of the acute respiratory distress syndrome and early acute lung injury. *Clin Chest Med*. 2014;35:609. [Uma discussão sobre o impacto da classificação da SARA em leve, moderada e grave, com melhores definições, predições de mortalidade e estratégias de prevenção e tratamento.]

Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol*. 2011;6:244. [A classificação mais recente de tumores pulmonares que inclui características clínicas, radiográficas, histológicas, moleculares e prognósticas atualizadas.]

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733. [Uma classificação atualizada das doenças pulmonares intersticiais que tem sido utilizada em larga escala por clínicos, radiologistas e patologistas.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 14

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Rins e Seu Sistema Coletor

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O rim é um órgão estruturalmente complexo que evoluiu para desenvolver uma série de funções importantes no organismo: excreção de resíduos metabólicos, regulação de água e sais, manutenção do equilíbrio ácido e secreção de vários hormônios e prostaglandinas. As doenças renais são tão complexas quanto a própria estrutura dos rins, mas seu estudo é facilitado pela divisão do órgão em quatro componentes: glomérulos, túbulos, interstício e vasos sanguíneos. Essa abordagem clássica é útil porque as manifestações iniciais das doenças que afetam cada um destes componentes tendem a ser diferentes. Além disso, algumas estruturas parecem ser mais vulneráveis a formas específicas de lesão renal; por exemplo, doenças glomerulares são, em sua maioria, imunomediadas, enquanto distúrbios tubulares e intersticiais são mais frequentemente causados por agentes tóxicos e infecciosos. No entanto, alguns distúrbios afetam mais de uma estrutura e, devido à interdependência funcional dos componentes renais, um dano em uma estrutura quase sempre afeta as demais. Assim, uma lesão glomerular grave prejudica o fluxo do sistema vascular peritubular; inversamente, a destruição tubular, associada ao aumento da pressão intraglomerular e à indução da liberação de citocinas e quimiocinas indutoras, pode levar à esclerose glomerular. Quando a doença renal crônica progride para seu estágio mais avançado, a chamada doença renal de estágio final (terminal), em geral, todos os quatro componentes renais já apresentam algum tipo de dano. Em razão da grande reserva funcional dos rins, os sinais iniciais da doença, muitas vezes, não são percebidos, e grande parte dos danos pode ocorrer antes da disfunção renal tornar-se clinicamente evidente. Antes de discutirmos as doenças renais individualmente, descreveremos as manifestações clínicas de doenças

******ebook converter DEMO Watermarks*******

renais presentes em diferentes distúrbios.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Manifestações clínicas das doenças renais

As manifestações clínicas das doenças renais podem ser agrupadas em síndromes razoavelmente bem definidas. Algumas são características das doenças glomerulares e outras são compartilhadas por diversas doenças renais. Antes de listarmos as síndromes, alguns termos devem ser definidos.

- *Azotemia* constitui a elevação dos níveis plasmáticos de nitrogênio ureico (ureia) e creatinina, e geralmente reflete uma redução da taxa de filtração glomerular (TFG). A TFG pode estar diminuída como consequência de uma doença renal intrínseca ou devido a causas extrarrenais. A *azotemia pré-renal* ocorre quando há hipoperfusão renal (geralmente em razão do volume reduzido de fluido extracelular). Isso reduz a TFG na ausência de lesão parenquimatosa e, em geral, é reversível se a hipoperfusão for corrigida a tempo. A *azotemia pós-renal* ocorre quando há obstrução do fluxo de urina. Com a resolução da obstrução, ocorre correção da azotemia.
- Quando a azotemia dá origem a manifestações clínicas e alterações bioquímicas sistêmicas, ela é denominada *uremia*. A uremia é caracterizada não somente pela falha na função excretora renal, mas também por uma série de alterações metabólicas e endócrinas resultantes da lesão renal. Há, além disso, envolvimento gastrointestinal secundário (p. ex., gastroenterite urêmica), neuromuscular (p. ex., neuropatia periférica) e cardiovascular (p. ex., pericardite fibrinosa urêmica).

A seguir, há um breve resumo de várias síndromes e manifestações clínicas de doenças renais com as características que as definem. As duas síndromes mais comumente associadas às doenças glomerulares,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nefrótica e nefrítica, são discutidas em detalhes.

- *Síndrome nefrótica* é caracterizada por:
  - *Proteinúria*, com perda de proteína diária na urina de 3,5 g ou mais em adultos (dentro do “intervalo nefrótico”)
  - *Hipoalbuminemia*, com níveis de albumina plasmática inferiores a 3 g/dL
  - *Edema generalizado*, a manifestação clínica mais óbvia
  - *Hiperlipidemia* e lipidúria

A síndrome nefrótica possui diversas causas que partilham a mesma fisiopatologia, um desarranjo nas paredes capilares dos glomérulos que resulta em maior permeabilidade às proteínas plasmáticas. O aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular (MBG) pode resultar de alterações estruturais ou físico-químicas na própria MBG. Com a proteinúria intensa ou de longa duração, a albumina sérica é reduzida, dando origem à hipoalbuminemia e uma redução na pressão coloidosmótica plasmática, que por sua vez causa extravasamento de fluido a partir do sangue para áreas extracelulares. Como discutido no Capítulo 4, a resultante diminuição no volume intravascular e no fluxo sanguíneo renal desencadeia aumento na liberação de renina pelas células justaglomerulares renais. A renina, por sua vez, estimula o eixo angiotensina-aldosterona, que promove a retenção de sal e água pelo rim. Esta propensão é exacerbada pela redução da secreção cardíaca de fatores natriuréticos atribuída à diminuição do volume intravascular. Em face à proteinúria contínua, a retenção de sal e água agrava ainda mais o edema e, se não for controlada, pode levar ao desenvolvimento de edema generalizado (denominado *anasarca*). No início, há pouca ou nenhuma azotemia, hematúria ou hipertensão.

A gênese da hiperlipidemia é mais obscura. A hipoalbuminemia, provavelmente, desencadeia o aumento da síntese de lipoproteínas no fígado, ou a proteinúria maciça causa a perda do inibidor da sua síntese. Há, também, transporte anormal de partículas lipídicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

circulantes, bem como comprometimento da degradação periférica de lipoproteínas. A lipidúria associada reflete a maior permeabilidade da MBG às lipoproteínas.

As lesões glomerulares primárias mais importantes que caracteristicamente causam a síndrome nefrótica são a glomerulosclerose segmentar focal e a doença de lesões mínimas. Esta última é mais importante nas crianças; a primeira é mais importante nos adultos. A síndrome nefrótica também é comumente observada em outras duas doenças renais primárias, a nefropatia membranosa e a glomerulonefrite membranoproliferativa, e como complicação da doença sistêmica diabetes melito.

- A *síndrome nefrítica* é caracterizada por:
  - *Hematúria* (hemácias e *cilindros* hemáticos na urina)
  - *Proteinúria* (geralmente no intervalo subnefrótico) com ou sem edema
  - *Azotemia*
  - *Hipertensão*

A síndrome nefrítica geralmente apresenta um início agudo e é causada por lesões inflamatórias dos glomérulos. As lesões que causam a síndrome nefrítica apresentam em comum a proliferação de células dentro dos glomérulos, muitas vezes acompanhada por um infiltrado leucocitário. A reação inflamatória lesiona as paredes capilares, permitindo que o sangue passe para a urina, e induz alterações hemodinâmicas que causam redução da TFG. A TFG reduzida manifesta-se clinicamente por oligúria, retenção de líquidos e azotemia. Provavelmente, a hipertensão é resultado da retenção de fluidos e da liberação aumentada de renina pelos rins isquêmicos. A síndrome nefrítica aguda pode ser causada por doenças glomerulares primárias, como glomerulonefrite (GN) pós-infecciosa e várias formas de GN crescênticas, ou como resultado de distúrbios sistêmicos, como o lúpus eritematoso sistêmico.

- A *hematúria assintomática* ou proteinúria não nefrótica, ou uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

combinação das duas, é a apresentação clínica típica da nefropatia por IgA, síndrome de Alport ou das formas leves ou iniciais de outras doenças glomerulares.

- A *glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP)* resulta em rápida perda da função renal em poucos dias ou semanas, normalmente associada ao quadro de síndrome nefrítica. O achado histopatológico característico associado a GNRP é a presença de crescentes (GN crescêntica). A glomerulonefrite rapidamente progressiva é uma síndrome clínica e não uma forma etiológica específica de GN. Se não tratada, leva ao óbito por insuficiência renal em um período de semanas a meses.
- A *lesão renal aguda* refere-se ao início abrupto da disfunção renal caracterizada por um aumento agudo da creatinina sérica, frequentemente associada à oligúria ou anúria (diminuição ou ausência de fluxo de urina). Pode resultar de lesão glomerular (como na GN rapidamente progressiva), lesão intersticial, lesão vascular (como na microangiopatia trombótica) ou lesão aguda das células epiteliais tubulares.
- A *doença renal crônica* resulta de cicatrização renal progressiva por qualquer causa. Caracteriza-se por várias anormalidades metabólicas e eletrolíticas, como hiperfosfatemia, dislipidemia e acidose metabólica. No entanto, frequentemente é assintomática até os estágios mais avançados, quando os sintomas de uremia se desenvolvem.
- *A doença renal em fase final (terminal) (DRFT)* é a perda irreversível da função renal, e em geral requer diálise ou transplante devido à cicatrização progressiva grave no rim por alguma razão.
- A *infecção do trato urinário (ITU)* é caracterizada por bacteriúria e piúria (bactérias e leucócitos na urina). Pode ser sintomática ou assintomática e pode afetar os rins (pielonefrite) ou apenas a bexiga (cistite).
- A *nefrolitíase* refere-se à formação de cálculos no sistema coletor e manifesta-se por meio de cólica renal e hematúria

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(sem cilindros de hemácias).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças glomerulares

Os glomérulos constituem uma rede de capilares que se anastomosam e são revestidos por duas camadas de epitélio. O epitélio visceral (composto por podócitos) é uma porção intrínseca da parede capilar, enquanto o epitélio parietal reveste o espaço de Bowman (espaço urinário), a cavidade que recebe o primeiro ultrafiltrado plasmático. O capilar glomerular é a unidade de filtração e compõem-se das seguintes estruturas (Figs. 14.1 e 14.2):

- *Células endoteliais* fenestradas, cada fenda com aproximadamente 70-100 nm de diâmetro.
- A *membrana basal glomerular* (MBG) com espessa camada central elétron-densa, *chamada lâmina densa*, e camadas periféricas elétron-lucentes mais delgadas, a *lâmina rara interna* e a *lâmina rara externa*. A MBG consiste em colágeno (principalmente tipo IV), laminina, proteoglicanos polianiônicos, fibronectina e muitas outras glicoproteínas.
- *Podócitos* são células estruturalmente complexas que possuem processos interdigitantes implantados e aderidos à lâmina rara externa da membrana basal. Os pedicelos adjacentes são separados por *fendas de filtração* de 20-30 nm de espessura, que são interligadas por um fino diafragma da fenda composto em grande parte por nefrina (ver mais adiante).
- *Células mesangiais*, que repousam em uma matriz mesangial entre os capilares que sustentam o tufo glomerular. Essas células, de origem mesenquimal, são contráteis e capazes de proliferar, depositando colágeno e outros componentes da matriz, além de secretar diversos mediadores biologicamente ativos em resposta às citocinas e outros fatores (descritos mais adiante).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 14.1 Representação esquemática de uma porção de um glomérulo normal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

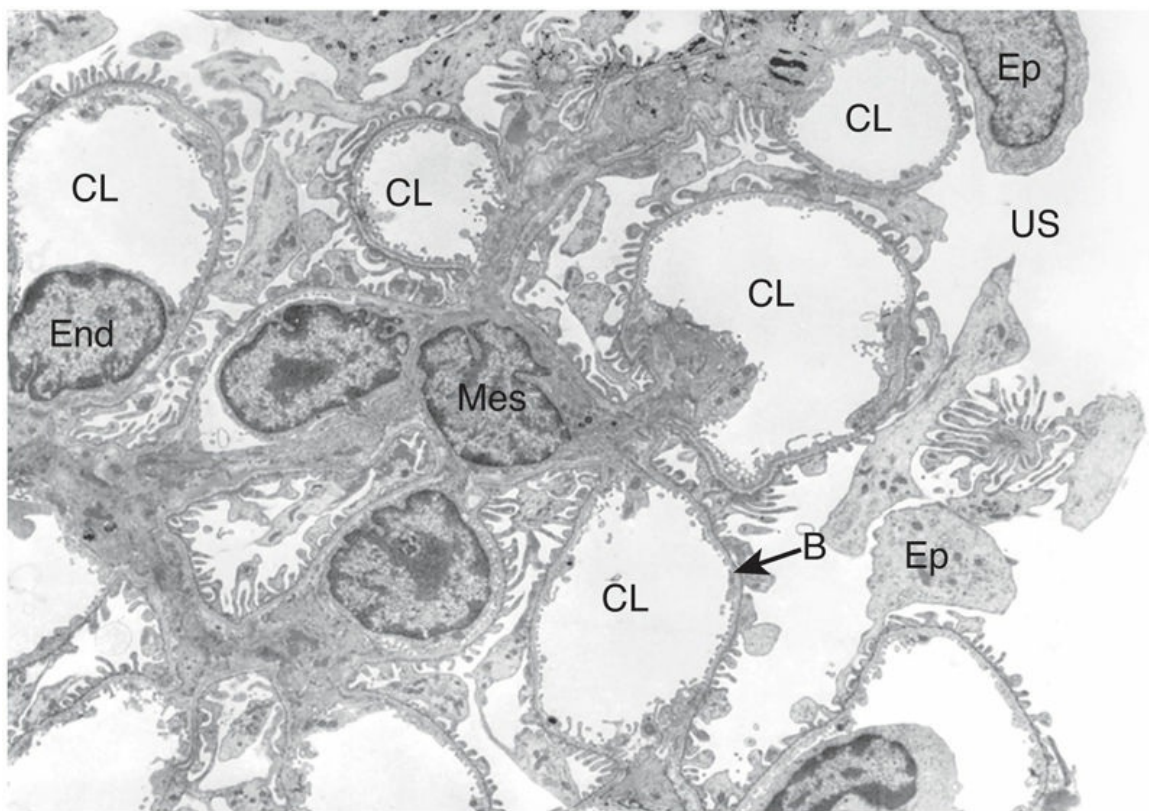



FIGURA 14.2 Micrografia eletrônica, pequeno aumento, de um glomérulo renal de rato. *B*, membrana basal; *CL*, lúmen capilar; *End*, endotélio; *Ep*, células do epitélio visceral (podócito) com pedicelos; *Mes*, mesângio; *US*, espaço urinário.

Em geral, o sistema de filtração glomerular é extraordinariamente permeável à água e aos pequenos solutos, e quase completamente impermeável a moléculas de tamanho e carga molecular semelhantes à da albumina (proteína de 70.000 kDa). Essa permeabilidade seletiva, chamada função de barreira glomerular, distingue as várias moléculas proteicas, dependendo do tamanho (quanto maiores, menos permeáveis), da carga (quanto mais catiônicas, mais permeáveis) e da configuração. Os diafragmas da fenda podocitários são importantes barreiras de difusão para as proteínas plasmáticas, e os podócitos também são amplamente responsáveis pela síntese de componentes da MBG. A *nefrina*, uma glicoproteína transmembranar, é o principal componente dos diafragmas da fenda entre os pedicelos. A parte intracelular da nefrina interage com várias proteínas sinalizadoras e do citoesqueleto (Fig. 14.1). A nefrina e suas proteínas associadas, incluindo a *podocina*, apresentam um papel crucial na manutenção da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

permeabilidade seletiva da barreira de filtração glomerular. Isto é drasticamente demonstrado por doenças hereditárias raras, nas quais mutações de nefrina ou de suas proteínas associadas levam à eliminação anormal de proteínas plasmáticas na urina e na síndrome nefrótica. Como seria de esperar, os defeitos adquiridos dos podócitos e dos diafragmas da fenda, que são observados em várias doenças renais, também estão associados à proteinúria de gravidade variável.

Mecanismos de Lesão e Doença Glomerular

Os glomérulos podem ser lesados por diversos mecanismos durante a evolução de uma série de doenças sistêmicas (Tabela 14.1). Estas são chamadas *doenças glomerulares secundárias* para diferenciá-las daquelas em que o rim é o único órgão ou o órgão predominantemente envolvido. Esta última constitui os vários tipos de *doenças glomerulares primárias*, que serão discutidas mais adiante nesta seção. As alterações glomerulares em decorrência de doenças sistêmicas serão discutidas em outro momento.

Tabela 14.1

Doenças Glomerulares
Doenças Glomerulares Primárias
Doença de lesões mínimas
Glomeruloesclerose segmentar focal
Nefropatia membranosa
Glomerulonefrite pós-infecciosa aguda
Glomerulonefrite membranoproliferativa
Nefropatia por IgA
Doença de depósitos densos
Glomerulonefrite por C3
Glomerulopatias Secundárias às Doenças Sistêmicas
Nefrite por lúpus (lúpus eritematoso sistêmico)
Nefropatia diabética
Amiloidose
Glomerulonefrite secundária ao mieloma múltiplo
Síndrome de Goodpasture
Poliangeíte microscópica
Granulomatose com poliangeíte

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulonefrite relacionada com a endocardite bacteriana
Microangiopatia trombótica
Doenças Hereditárias
Síndrome de Alport
Doença de Fabry
Mutações nas proteínas de podócitos/diafragma da fenda

IgA, imunoglobulina A.

Os mecanismos imunológicos estão subjacentes à maioria dos tipos de doenças glomerulares primárias e muitas das doenças glomerulares secundárias. Sob condições experimentais, a GN pode ser prontamente induzida por anticorpos, e os depósitos glomerulares de imunoglobulinas, muitas vezes com vários componentes de complemento, são encontrados com frequência em pacientes com GN. Foram estabelecidos dois mecanismos de deposição de anticorpos no glomérulo: (1) deposição de complexos antígeno-anticorpo circulantes na parede capilar glomerular ou mesângio e (2) anticorpos que reagem *in situ* no glomérulo, seja com antígenos glomerulares insolúveis (intrínsecos), seja com moléculas extrínsecas implantadas no glomérulo (Fig. 14.3). Essas vias não são mutuamente exclusivas e, nos seres humanos, ambas podem contribuir para a lesão. A ativação anormal e a deposição glomerular de complemento podem ser as únicas causas de algumas formas de GN. Os mecanismos imunológicos mediados por células também podem desempenhar um papel em certas doenças glomerulares.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

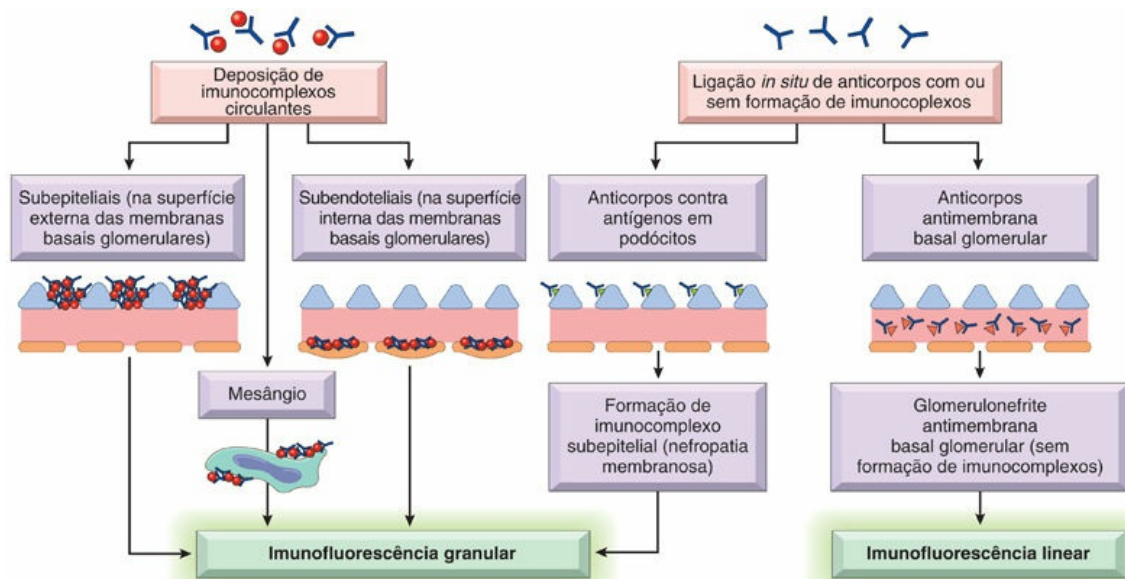



FIGURA 14.3 Lesão glomerular mediada por anticorpo. A lesão pode resultar da deposição de imunocomplexos circulantes ou da ligação de anticorpos aos componentes glomerulares, seguida pela formação de imunocomplexos *in situ*. A deposição de imunocomplexos circulantes exibe um padrão granular imunofluorescente. Glomerulonefrite por anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) caracteriza-se por um padrão linear de deposição na imunofluorescência; não há formação de depósito imune nesta doença.

Glomerulonefrite Causada por Imunocomplexos Circulantes

A deposição de imunocomplexos circulantes no glomérulo inicia a ativação leucocitária mediada pelo complemento (e/ou Fc), resultando em lesão glomerular. A patogenia das doenças causadas por imunocomplexos é discutida em detalhes no Capítulo 5. Neste capítulo será apresentada uma breve revisão sobre as principais características que se relacionam com a lesão glomerular na GN.

Nas doenças mediadas por imunocomplexos circulantes, os complexos podem ser formados por antígenos endógenos, como na GN associada ao lúpus eritematoso sistêmico, ou por antígenos exógenos, como ocorre na GN após determinadas infecções bacterianas (estreptocócica), virais (hepatite B), parasitárias (malária pelo *Plasmodium falciparum*) e por espiroquetas (*Treponema pallidum*). Muitas vezes, o antígeno desencadeador é desconhecido, como na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

maioria dos casos de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP).

Uma vez que os complexos antígeno-anticorpo são depositados ou formados nos glomérulos, eles causam lesão porque ativam complemento e recrutam leucócitos. A ligação dos imunocomplexos aos receptores Fc dos leucócitos também pode contribuir para a ativação das células e lesões. Morfologicamente, os glomérulos afetados exibem infiltrados leucocíticos e proliferação variável de células epiteliais mesangiais e parietais. A microscopia eletrônica revela imunodepósitos elétron-densos que são encontrados em uma ou mais de três localizações: entre as células endoteliais e a MBG (depósitos subendoteliais); entre a superfície externa da MBG e os podócitos (depósitos subepiteliais); ou no mesângio. A localização do antígenos, anticorpos ou imunocomplexos determina a resposta à lesão glomerular. Estudos em modelos experimentais mostraram que os complexos depositados no endotélio ou subendotélio desencadeiam uma reação inflamatória no glomérulo com infiltração leucocitária e proliferação exuberante de células residentes glomerulares. Em contraste, os anticorpos direcionados para a região subepitelial dos capilares glomerulares são muitas vezes não inflamatórios, como observado na nefropatia membranosa primária (discutida mais adiante). A presença de imunoglobulinas e complementos nesses depósitos pode ser demonstrada na microscopia de imunofluorescência. **À microscopia de imunofluorescência, o padrão de deposição do imunocomplexo é granular,** o que explica a descrição bastante pitoresca de "granuloso-acidentado" pelos patologistas (Fig. 14.4A).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

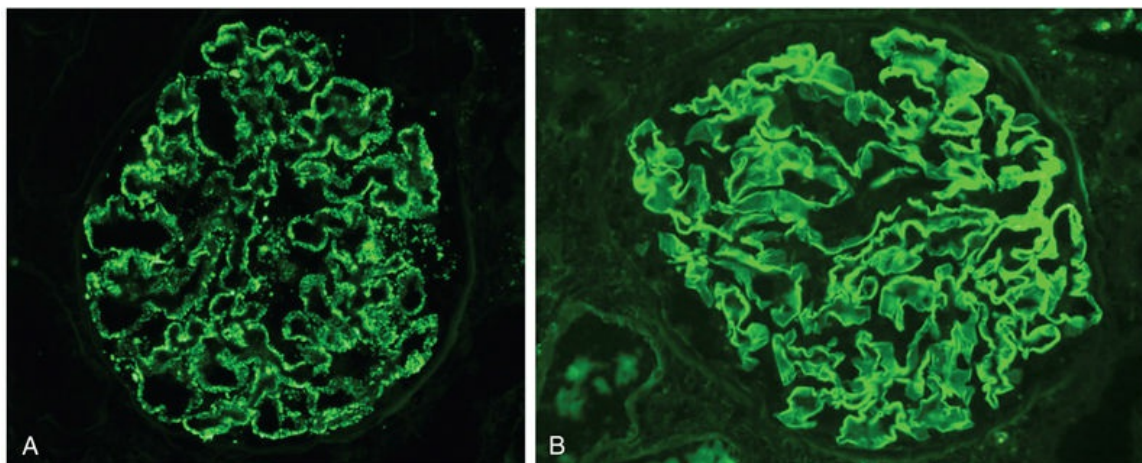



FIGURA 14.4 Dois padrões de deposição de imunocomplexos são observados ao microscópio de imunofluorescência. (A) Granular, característica da deposição de imunocomplexos circulantes e *in situ*. (B) Linear, característica clássica da glomerulonefrite por anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG). (Cortesia do Dr. J. Kowalewska, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)

Uma vez depositados nos rins, os imunocomplexos podem eventualmente ser degradados ou fagocitados, principalmente por leucócitos infiltrados e células mesangiais. A reação inflamatória pode então desaparecer se a exposição ao antígeno desencadeador for limitada e de curta duração, como na maioria dos casos de GN pós-estreptocócica ou nas infecções agudas. Entretanto, se houver um suprimento contínuo de antígenos, repetidos ciclos de formação, deposição de imunocomplexos e lesão ocorrem, desencadeando a GN crônica. Em alguns casos, a fonte de exposição antigênica é evidente, como na infecção pelo vírus da hepatite B e nos autoantígenos nucleares do lúpus eritematoso sistêmico, contudo, com frequência, o antígeno é desconhecido. Embora a deposição de imunocomplexos seja um mecanismo comum de lesões, os complexos circulantes quase nunca são identificados em doenças humanas, muito provavelmente por causa das limitações técnicas.

Glomerulonefrite Causada por Imunocomplexos In Situ

A deposição de anticorpos específicos para antígenos fixos (intrínsecos) ou implantados (extrínsecos) no glomérulo é outra via principal da lesão glomerular. Os antígenos expressos pelos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

podócitos têm sido envolvidos na nefropatia membranosa. Os anticorpos também podem reagir *in situ* com antígenos não glomerulares previamente "implantados", que se depositam e se concentram no rim por meio da interação com vários componentes glomerulares. Os antígenos implantados incluem complexos nucleossomais, principalmente derivados da degradação de células apoptóticas, em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico; produtos bacterianos, como estreptolisina, uma proteína expressa pelos estreptococos do grupo A; e grandes proteínas agregadas (p. ex., imunoglobulina G agregada [IgG]), que tendem a depositar-se no mesângio. Os imunocomplexos formados localmente também podem crescer em tamanho por meio de interações adicionais com anticorpos e antígenos livres circulantes. A maioria desses antígenos implantados, como os imunocomplexos circulantes depositados na MBG, exibe um padrão granular de deposição quando observada por microscopia de imunofluorescência.

Glomerulonefrite Mediada por Anticorpos Antimembrana Basal Glomerular

A GN mediada por anticorpos resulta da deposição glomerular de autoanticorpos direcionados contra componentes proteicos da MBG. A doença mais bem caracterizada deste grupo é a GN crescêntica mediada por anticorpos anti-MBG (Fig. 14.3), também conhecida como *doença de Goodpasture*. Neste tipo de lesão, os anticorpos são direcionados contra antígenos fixos na MBG, criando um padrão linear de coloração quando visualizados na microscopia de imunofluorescência (Fig. 14.4B). Este padrão é útil no diagnóstico da doença glomerular. Um antígeno conhecido que é alvo de anticorpos anti-MBG é a cadeia $\alpha 3$ do colágeno tipo IV da MBG. Às vezes, os anticorpos anti-MBG reagem de maneira cruzada com as membranas basais dos alvéolos pulmonares, resultando em lesões pulmonares e renais simultâneas (síndrome de Goodpasture, Cap. 13).

Doenças Glomerulares Causadas pela Ativação do Complemento

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A principal causa destas doenças é a ativação não regulada da via alternativa do complemento, que pode ser desencadeada por autoanticorpos adquiridos contra componentes do complemento ou anomalias hereditárias das proteínas reguladoras do complemento. As lesões mediadas pelo complemento podem resultar em doença renal e sistêmica. Duas formas de GN (doença de depósitos densos e GN de C3) e uma forma de doença sistêmica com manifestações renais significativas pertencem a esta categoria (microangiopatia trombótica mediada pelo complemento [MAT] ou síndrome urêmica hemolítica atípica). Embora a microangiopatia trombótica mediada pelo complemento seja uma condição sistêmica, a manifestação renal representa a principal morbidade da doença.

Mediadores da Lesão Imune

Uma via principal de lesão glomerular iniciada por anticorpo envolve a ativação do complemento e o recrutamento de leucócitos. A ativação do complemento através da via clássica leva à geração de agentes quimiotáticos (principalmente C5a) para *neutrófilos e monócitos*. Os neutrófilos liberam proteases, que causam a degradação da MBG; radicais livres derivados de oxigênio, que causam danos às células; e metabólitos do ácido araquidônico, que contribuem para a redução na TFG. Em outros tipos de GN nos quais os neutrófilos não são proeminentes, a lesão dependente do complemento pode ocorrer através da montagem do complexo de ataque à membrana C5b-C9. Há evidências de que o complexo de ataque à membrana lesa as células epiteliais, induzindo-as a secretarem vários mediadores inflamatórios. As vias alternativa e da lectina do complemento podem ser ativadas por lesão celular ou apoptose, e também, talvez, por deposição de IgA.

Além de neutrófilos e monócitos, que são recrutados por anticorpos e complemento, *linfócitos T* ativados durante a reação imune também têm sido envolvidos na lesão glomerular. As *plaquetas* podem agregar e liberar mediadores, incluindo prostaglandinas. As *células glomerulares* residentes (epitelial, mesangial e endotelial) podem ser estimuladas a secretar mediadores como citocinas (interleucina-1),

******ebook converter DEMO Watermarks*******

metabólitos do ácido araquidônico, fatores de crescimento e óxido nítrico.

Deste modo, praticamente todos os mediadores descritos na discussão da inflamação no Capítulo 3 podem contribuir para a lesão glomerular.

Mecanismos Não Imunes de Lesão Glomerular

Mecanismos diferentes da inflamação contribuem para anormalidades glomerulares em certas doenças renais primárias. Dois que merecem atenção especial são a lesão de podócitos e a perda de néfrons.

Lesão dos Podócitos

As lesões de podócitos podem ser induzidas por anticorpos contra antígenos dos podócitos; por toxinas; acredita-se que por certas citocinas ou, ainda, por fatores circulantes pouco caracterizados, como em alguns casos de glomeruloesclerose focal segmentar (discutida mais adiante). A lesão de podócitos causa alterações morfológicas, que incluem destruição dos pedicelos, vacuolização, retração e desprendimento de células da MBG, e muitas vezes causa o desenvolvimento de proteinúria. Na maioria das lesões, as alterações relacionadas com a perda do diafragma da fenda são as mais intimamente associadas à proteinúria. Mutações de linhagens germinativas de componentes estruturais do diafragma da fenda, como a nefrina e a podocina, também estão associadas a alterações funcionais que levam a formas hereditárias raras de síndrome nefrótica.

Perda de Néfrons

Uma vez ocorrendo lesão renal, seja glomerular ou em qualquer outra estrutura, e havendo destruição de néfrons suficiente para reduzir a TFG para 30 a 50% do normal, haverá inexorável progressão para doença renal de estágio final. As pessoas afetadas desenvolvem proteinúria e os glomérulos mostram cicatrização extensa, chamada *glomerulosclerose*. Essa esclerose progressiva é agravada pelas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

alterações adaptativas que ocorrem em resposta à perda dos néfrons. Especificamente, esses glomérulos intactos sofrem hipertrofia para manter a função renal, uma alteração associada a alterações hemodinâmicas, que incluem o aumento da TFG desses néfrons, do fluxo sanguíneo e da pressão transcapilar (hipertensão capilar). Essas alterações tornam-se "mal-adaptadas" e desencadeiam mais lesões endoteliais e de podócitos, aumentando a permeabilidade glomerular à proteínas, com consequente acúmulo proteico e lipídico na matriz mesangial. A isso segue-se obliteração capilar, aumento da deposição de matriz mesangial e de proteínas plasmáticas, além da consequente esclerose glomerular segmentar (que afeta uma porção) ou global (completa). A última resulta em maior redução na massa de nefróns, iniciando um círculo vicioso de glomerulosclerose progressiva.

 Resumo

Síndromes Clínicas e Lesões Glomerulares

- As manifestações clínicas da doença renal incluem síndrome nefrótica, síndrome nefrítica, hematúria assintomática, glomerulonefrite rapidamente progressiva, lesão renal aguda, doença renal crônica e doença renal de estágio final (terminal).
- A característica predominante da síndrome nefrótica é a proteinúria significativa (ou seja, "intervalo nefrótico"), enquanto a síndrome nefrítica é caracterizada por proteinúria e hematúria, muitas vezes associada ao comprometimento funcional.
- A lesão glomerular é mais frequentemente causada pelo depósito de anticorpos ou imunocomplexos, ativação do complemento e recrutamento e ativação de leucócitos.
    - As formas mais comuns de glomerulonefrite (GN) são causadas pela formação de imunocomplexos, que podem ser depositados a partir da circulação ou se formar *in situ*. Os imunocomplexos exibem um padrão

******ebook converter DEMO Watermarks*******

granular de deposição.

- Os autoanticorpos contra componentes da MBG são a causa da doença mediada por anticorpos anti-MBG, frequentemente associada às lesões graves. O padrão de deposição de anticorpos é linear.

- Com menor frequência, o complemento pode ser ativado na ausência de anticorpos, devido a defeitos adquiridos ou hereditários na sua regulação.

Discutiremos agora os tipos específicos de GN e as síndromes que produzem (Tabela 14.2). Muitas doenças glomerulares primárias causam síndrome nefrótica, mas, em adultos, essa síndrome é, com maior frequência, secundária ao diabetes, à amiloidose e ao lúpus eritematoso sistêmico (Tabela 14.3). As lesões renais produzidas pelo lúpus e pela amiloidose são discutidas no Capítulo 5, e as causadas pelo diabetes são discutidas no Capítulo 20.

Tabela 14.2

Resumo das Principais Doenças Glomerulares Primárias

	Apresentação		Patologia Glomerular	
Doença	**Clínica Mais Frequente**	**Patogenia**	**Microscopia Óptica**	**Microscopia de Imunofluorescên**
Doença de lesões mínimas	Síndrome nefrótica	Desconhecida; dano ao podócito	Normal	Negativa
Glomerulosclerose segmentar focal	Síndrome nefrótica; proteinúria não nefrótica	Desconhecida: reação à perda de massa renal; fator plasmático?	Esclerose focal e segmentar e hialinose	Geralmente negativa; I e C3 podem estar presentes em áreas cicatrizes
Nefropatia membranosa	Síndrome nefrótica	Formação de complexos imunes *in situ*; PLA2R na maioria dos casos de doença primária	Espessamento difuso da parede capilar e formação de "espículas" subepiteliais	IgG granular e C3 ao longo de MBG
Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) tipo I	Síndrome nefrótica/nefrítica	Complexo imune	Padrão membranoproliferativo; divisão da MBG	IgG granular, C3, C1q C4 ao longo de MB mesângio

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Glomerulopatia de C3 (doença de depósitos densos e glomerulonefrite por C3)	Síndrome nefrótica/nefrítica; proteinúria não nefrótica	Ativação da via alternativa do complemento; defeitos hereditários ou mediados por anticorpos na regulação	Padrão membranoproliferativo ou proliferativo mesangial	C3
Glomerulonefrite pós-infecciosa aguda	Síndrome nefrítica	Mediada por imunocomplexo; antígeno circulante ou implantado	Proliferação endocapilar difusa; infiltração leucocitária	IgG granular e C3 ao longo da MBG e mesângio
Nefropatia por IgA	Hematúria ou proteinúria recorrente	Imunocomplexos contendo IgA	Glomerulonefrite proliferativa endocapilar focal ou mesangial	IgA ± IgG, IgM e C3 no mesângio
Doença de anti-GBM (p. ex., síndrome de Goodpasture)	Glomerulonefrite rapidamente progressiva	Autoanticorpos contra cadeia α 3 do colágeno tipo IV	Proliferação extracapilar com crescentes; necrose	IgG linear e C3; fibrina em crescentes
Glomerulonefrite pauci-imune	Glomerulonefrite rapidamente progressiva	Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo	Proliferação extracapilar com crescentes; necrose	Fibrina em crescentes

MBG, membrana basal glomerular; *IgA*, imunoglobulina A; *IgG*, imunoglobulina G; *IgM*, imunoglobulina M.

Tabela 14.3

Causas de Síndrome Nefrótica

	Prevalência (%)*	
Causa	**Crianças**	**Adultos**
Doença Glomerular Primária		
Doença de lesões mínimas	65	10
Glomeruloesclerose focal e segmentar	10	35
Nefropatia membranosa	5	30
Glomerulonefrite membranoproliferativa	10	10
Nefropatia por IgA e outras	10	15
Doenças Sistêmicas com Manifestações Renais		
Diabetes melito		
Amiloidose		
Lúpus eritematoso sistêmico		
Ingestão de fármacos/drogas (ouro, penicilamina, heroína)		
Infecções (malária, sífilis, hepatite B, HIV)		
Tumores malignos (carcinoma, melanoma)		
Outras doenças (alergia à picada de abelha, nefrite hereditária)		

******ebook converter DEMO Watermarks*******

HIV, vírus da imunodeficiência humana.

[*] A prevalência aproximada de doença primária é de 95% dos casos em crianças e 60% em adultos. A prevalência aproximada de doença sistêmica é de 5% dos casos em crianças e 40% em adultos.

Doença de Lesões Mínimas

A doença de lesões mínimas, uma disfunção relativamente benigna, é a causa mais frequente da síndrome nefrótica em crianças e é caracterizada por glomérulos que apresentam aparência normal na microscopia óptica. A perda difusa dos processos podocitários é observada por meio da microscopia eletrônica. Pode se desenvolver em qualquer idade, mas é mais comum entre 1 e 7 anos de idade.

Patogenia

Uma hipótese popular para a patogenia da doença de lesões mínimas é que algumas moléculas circulantes lesam os podócitos e causam proteinúria com "apagamento difuso" dos pedicelos. Embora existam numerosos relatos de candidatos a "fatores" séricos produzidos por linfócitos e outras células, nenhum foi caracterizado bioquimicamente ou definitivamente estabelecido como sendo o causador da doença. Assim, a patogenia da doença de lesões mínimas permanece desconhecida.

Morfologia

Na microscópia óptica, o glomérulo parece normal, dando assim origem ao nome (Fig. 14.5A). As células dos túbulos contorcidos proximais, frequentemente, são carregadas de gotículas de proteínas e lipídios devido à reabsorção tubular de lipoproteínas que passam através do glomérulo doente. A única anormalidade glomerular óbvia é o **apagamento uniforme e difuso dos pedicelos** (Fig. 14.5B). O citoplasma dos podócitos apresenta-se achatado sobre a face externa da MBG, obliterando a rede de arcadas entre os podócitos e a MBG. Outras alterações nos podócitos incluem a vacuolização das células epiteliais, formação de microvilos e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

destacamentos focais ocasionais, sugerindo alguma forma de lesão nos podócitos. Havendo reversão das alterações nos podócitos em resposta aos corticosteróides, a proteinúria cessa.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

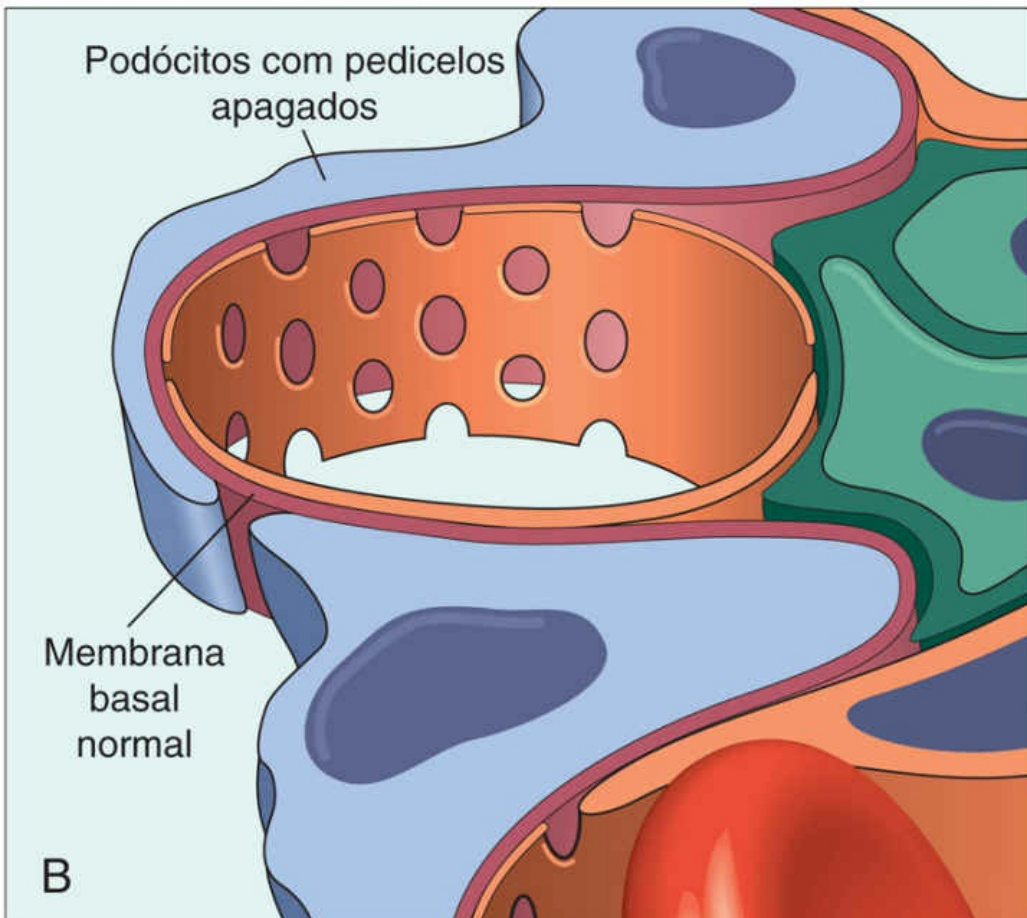
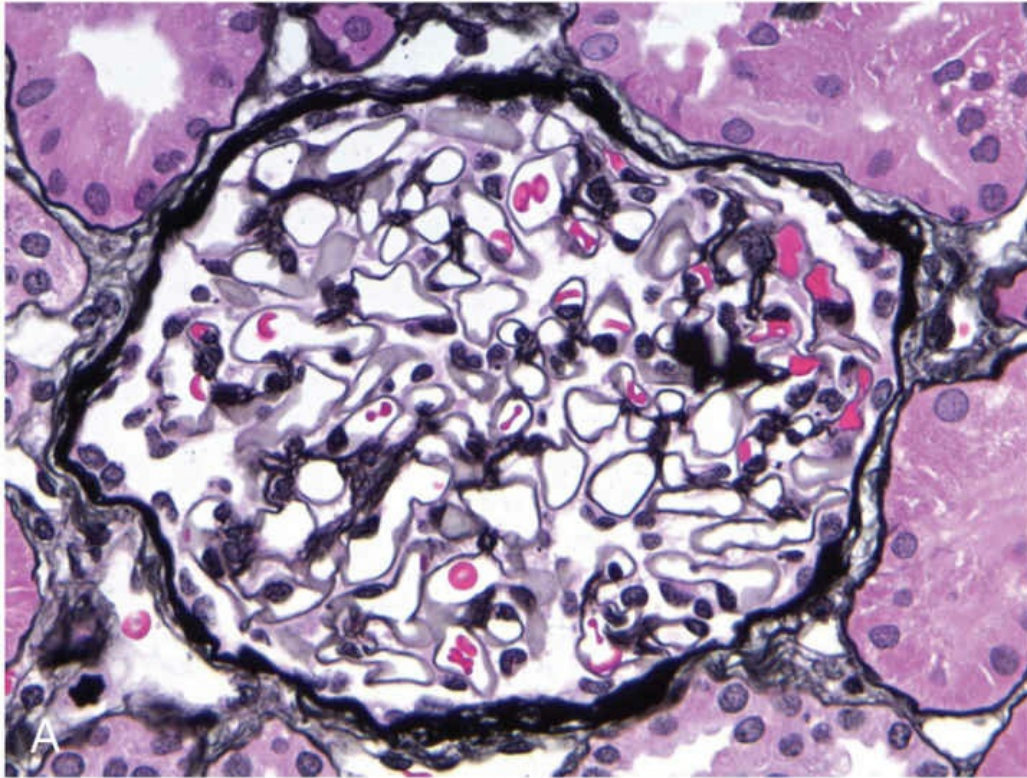



FIGURA 14.5 Doença de lesões mínimas. (A) Sob microscopia óptica e coloração por prata-metenamina, o glomérulo apresenta aspecto normal, com delicada membrana basal. (B) Representação esquemática demonstrando apagamento difuso dos pedicelos, sem depósitos imunes.

Características Clínicas

A doença se manifesta com o *desenvolvimento insidioso de síndrome nefrótica* em uma criança saudável. Na maioria dos pacientes, não há hipertensão e a função renal permanece preservada. A perda proteica geralmente está confinada às proteínas plasmáticas menores, principalmente albumina (proteinúria seletiva). O prognóstico para crianças com esse distúrbio é bom. Mais de 90% das crianças respondem rapidamente à corticoterapia; entretanto, a proteinúria pode recorrer em mais de dois terços dos pacientes inicialmente tratados, e alguns podem se tornar dependentes de corticoides, com proteinúria recorrente quando os esteroides são retirados. Menos de 5% desenvolvem doença renal crônica após os 25 anos, e é provável que a maioria das pessoas desse subgrupo apresente síndrome nefrótica causada por glomerulosclerose focal e segmentar não detectada por biópsia. Devido à capacidade de resposta ao tratamento nas crianças, essa doença deve ser diferenciada de outras causas de síndrome nefrótica em pacientes que não respondem ao tratamento. Adultos com essa doença também respondem ao tratamento, mas a resposta é mais lenta e as recidivas são mais comuns.

Glomerulosclerose Segmentar Focal

A glomerulosclerose segmentar focal (GESF) caracteriza-se pela esclerose de alguns glomérulos (mas não todos) e envolve apenas uma parte de cada glomérulo afetado. A GESF pode ser primária (idiopática) ou secundária a uma das seguintes condições:

- *Infecção pelo HIV* (nefropatia do HIV). A GESF é observada em 5 a 10% dos pacientes infectados pelo HIV, mas a incidência está diminuindo com a evolução da terapia antirretroviral.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Uso abusivo de heroína* (nefropatia da heroína).
- Secundária a outras formas de GN (por exemplo, nefropatia por IgA).
- Como má adaptação à perda de néfrons (como discutido anteriormente).
- Formas hereditárias, incluindo formas autossômicas dominantes associadas a mutações em proteínas do citoesqueleto e na podocina, ambas necessárias para a integridade dos podócitos.

A GESF primária representa aproximadamente 20% a 30% de todos os casos da síndrome nefrótica. É uma causa cada vez mais comum de síndrome nefrótica em adultos e continua a ser uma causa frequente em crianças.

Patogenia

Acredita-se que as lesões nos podócitos representem o evento desencadeador da GESF primária. No entanto, ainda se desconhece o que causa essa lesão. Alguns pesquisadores sugeriram que a GESF e a doença de lesões mínimas constituem uma parte de uma alteração contínua e que a doença de lesões mínimas pode se transformar em uma GESF; mas outros acreditam que sejam entidades clinicopatológicas distintas desde o início. Tal como acontece com a doença de lesões mínimas, os fatores de aumento da permeabilidade produzidos pelos linfócitos são suspeitos, mas permanecem não comprovados. A deposição hialina nos glomérulos é causada pelo aprisionamento de proteínas plasmáticas e lipídios nos focos de lesão nos quais se desenvolve a esclerose. A recorrência da proteinúria em pacientes submetidos a transplante renal para GESF, algumas vezes dentro de 24 horas após o transplante, sustenta a ideia de que um mediador circulante causa as lesões podocitárias em alguns casos.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A GESF primária afeta, inicialmente, apenas os glomérulos justamedulares. À medida que a doença progride, eventualmente, todos os níveis do córtex são afetados. As lesões ocorrem em alguns tufos dentro de um glomérulo, enquanto poupam outros (Fig. 14.6). Os glomérulos afetados exibem **aumento da matriz mesangial, obliteração do lúmen capilar, depósitos hialinos (hialinose) e macrófagos espumosos (carregados de lipídios).** Nos glomérulos afetados, a microscopia de imunofluorescência revela, frequentemente, a retenção inespecífica de imunoglobulinas, geralmente IgM, e proteínas do complemento nas áreas de hialinose. Sob microscopia eletrônica, os podócitos exibem **perda difusa dos processos podocitários,** como na doença de lesões mínimas.

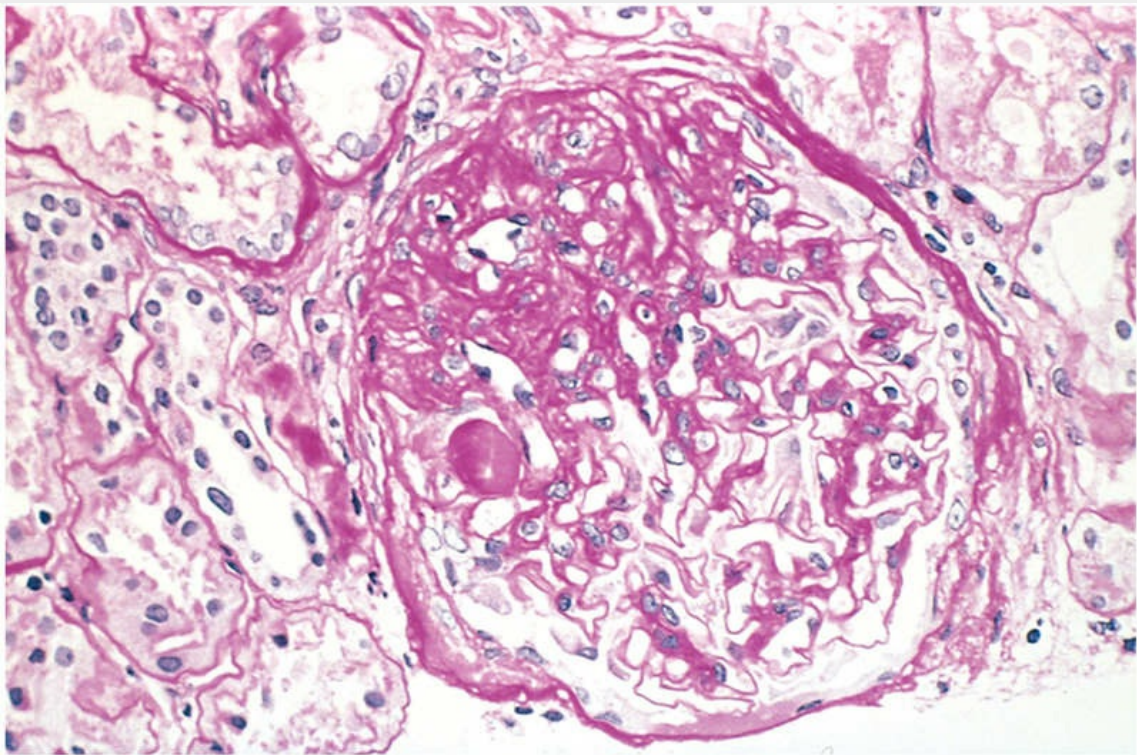



FIGURA 14.6 Glomeruloesclerose focal e segmentar (coloração pelo ácido periódico de Schiff), onde se observa deposição cicatricial obliterando a luz capilar e acúmulo de matriz preenchendo uma parte do glomérulo afetado. (Cortesia do Dr. H. Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Com o passar do tempo, a progressão leva à esclerose global dos glomérulos, à atrofia tubular pronunciada e à fibrose intersticial. Este quadro avançado é difícil de diferenciar de outras formas de doença glomerular crônica, discutidas mais adiante.

Uma variante morfológica denominada **glomerulopatia colapsante** é caracterizada pelo colapso do tufo glomerular e hiperplasia das células epiteliais. Esta manifestação mais grave da GESF pode ser idiopática ou estar associada à infecção pelo HIV, toxicidade induzida por fármacos/drogas e algumas lesões microvasculares. Apresenta um prognóstico particularmente ruim.

Evolução Clínica

É importante distinguir a GESF da doença de lesões mínimas, porque a evolução clínica e a resposta ao tratamento são marcadamente diferentes. Ambas estão associadas à síndrome nefrótica, mas a incidência de hematúria e hipertensão é maior em indivíduos com GESF. Além disso, ao contrário da doença de lesões mínimas, a proteinúria associada à GESF não é seletiva e, em geral, a resposta à terapia com corticosteroides é ruim. Pelo menos 50% dos pacientes com GESF desenvolve doença renal em estágio final no prazo de 10 anos desde o diagnóstico.

Nefropatia Membranosa

A nefropatia membranosa é caracterizada por depósitos subepiteliais contendo imunoglobulina ao longo da MBG. No início da doença, os glomérulos podem parecer normais à microscopia óptica, mas casos mais avançados exibem *espessamento difuso da parede capilar*. Geralmente apresenta-se em adultos entre 30 e 60 anos de idade e apresenta evolução indolente e lentamente progressiva.

Até 80% dos casos de nefropatia membranosa são primários, causados por autoanticorpos contra antígenos expressos nos podócitos. No restante dos casos, ocorre secundariamente a outras condições, incluindo as seguintes:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Infecções* (hepatite B crônica, sífilis, esquistossomose e malária)
- *Neoplasias malignas*, particularmente carcinoma de pulmão, do cólon e melanoma
- *Doenças autoimunes*, particularmente o lúpus eritematoso sistêmico
- *Exposição a sais inorgânicos* (ouro, mercúrio)
- *Fármacos/drogas* (penicilina, captopril, agentes anti-inflamatórios não esteroidais)

Patogenia

A nefropatia membranosa é uma forma crônica de glomerulonefrite mediada por imunocomplexos, induzida por anticorpos que reagem *in situ* com antígenos glomerulares endógenos ou implantados. Anticorpos contra antígenos do receptor de fosfolipase A_2 (PLA2R) no podócito estão frequentemente presentes, mas ainda não foi estabelecido se eles são causais. A formação de depósitos imunes subepiteliais leva à ativação do complemento na superfície dos podócitos e gera o complexo de ataque à membrana (C5-C9). Isto, por sua vez, provoca lesões podocitárias e proteinúria.

Morfologia

Histopatologicamente, o principal achado na nefropatia membranosa é o **espessamento difuso da parede capilar** na coloração com HE de rotina (Fig. 14.7A). A microscopia eletrônica revela que esse espessamento aparente é causado, em parte, pela formação de **depósitos subepiteliais** na MBG, e são separados uns dos outros por pequenas protruberânacias em forma de espícula na matriz da membrana basal glomerular que se forma em reação aos depósitos (**padrão de cúpula ou espícula**) (Fig. 14.7B). À medida que a doença progride, essas espículas se fecham sobre os depósitos imunes, incorporando-os à MBG. Além disso, assim como em outras causas de síndrome nefrótica, os podócitos exibem **apagamento dos pedicelos**. Mais tardiamente na doença avançada,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

os depósitos incorporados podem eventualmente desaparecer, formando cavidades na MBG. A deposição contínua de matriz na membrana basal glomerular causa o espessamento progressivo da membrana basal. Se houver ainda mais progressão, o glomérulo pode sofrer esclerose. A microscopia de imunofluorescência exibe depósitos granulares típicos de imunoglobulinas e complemento ao longo da MBG (Fig. 14.4A).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

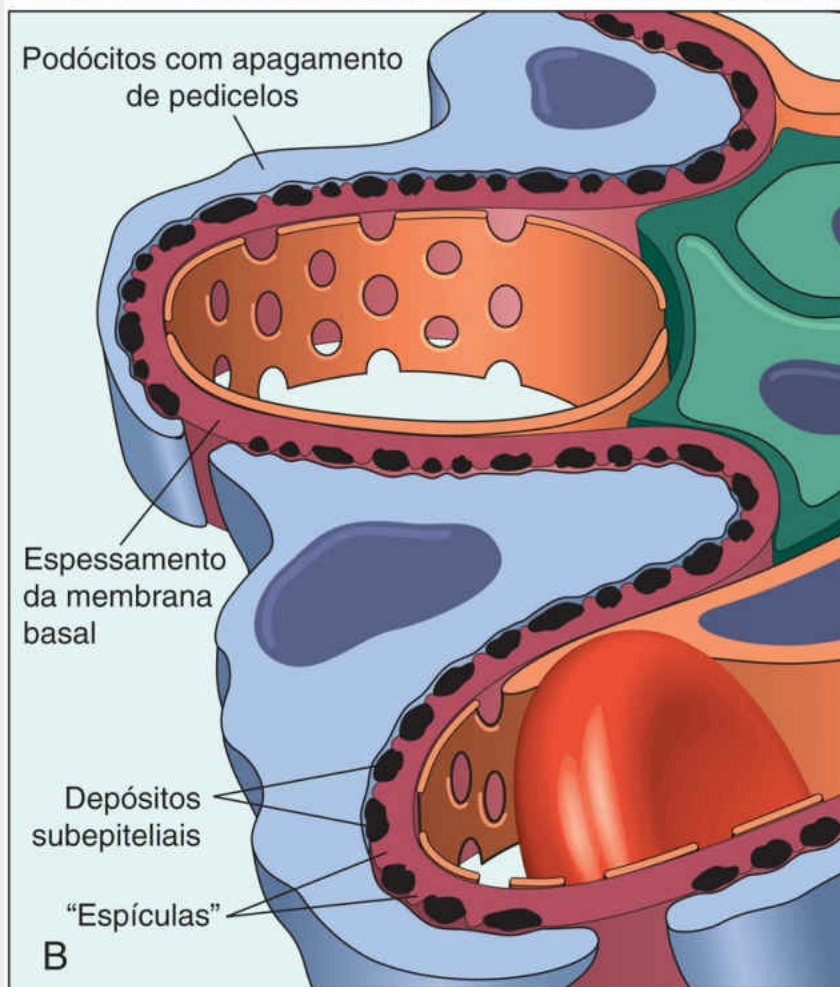
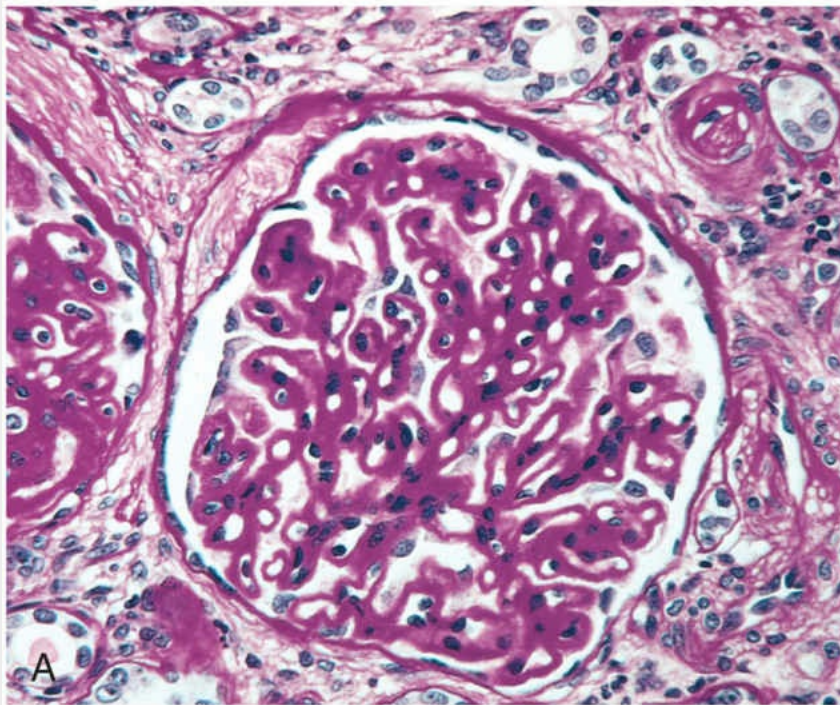



FIGURA 14.7 Nefropatia membranosa. (A) Espessamento difuso da membrana basal glomerular (coloração pelo ácido periódico de Schiff). (B) Ilustração esquemática que demonstra depósitos subepiteliais, apagamento dos pedicelos e presença de espículas na membrana basal entre os depósitos imunes.

Características Clínicas

A maioria dos casos de nefropatia membranosa apresenta-se com início súbito como uma síndrome nefrótica desenvolvida, geralmente sem doença antecedente; alguns indivíduos podem apresentar menores graus de proteinúria. Ao contrário da doença de lesões mínimas, a proteinúria não é seletiva, e geralmente não é responsiva ao tratamento com corticosteroides. Causas secundárias de nefropatia membranosa devem ser descartadas. A nefropatia membranosa apresenta uma evolução notoriamente variável e frequentemente indolente. Embora a proteinúria persista em mais de 60% dos pacientes com nefropatia membranosa, somente cerca de 40% sofrem com a progressão da doença, culminando em falência renal após 2 a 20 anos. Cerca de 10% a 30% dos pacientes apresentam evolução mais benigna com remissão parcial ou completa da proteinúria.

Glomerulonefrite Membranoproliferativa

A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) é caracterizada histopatologicamente por alterações na MBG e no mesângio, além da proliferação de células glomerulares. É responsável por 5% a 10% dos casos de síndrome nefrótica idiopática em crianças e adultos. Alguns pacientes apresentam somente hematúria ou proteinúria em níveis não nefrótica, outros exibem um quadro nefrótico-nefrítico combinado. Anteriormente, a GNMP era subclassificada em dois tipos (I e II) com base em diferentes achados na ultraestrutura, na imunofluorescência, microscopia óptica e patogenia. Atualmente, são reconhecidas como entidades distintas, denominadas *GNMP tipo I* e *doença de depósitos densos* (anteriormente, *GNMP tipo II*). Entre os dois tipos de doença, o GNMP tipo I é muito mais comum (cerca de 80% dos casos) e é discutida aqui. A doença do depósito denso será

******ebook converter DEMO Watermarks*******

discutida mais adiante, juntamente com a condição relacionada com a glomerulonefrite por C3.

Patogenia

A MPGN do tipo I pode ser causada pela deposição de imunocomplexos circulantes ou pela formação de imunocomplexos *in situ* com um antígeno implantado. O antígeno desencadeador não é conhecido.

Morfologia

À microscopia óptica, os glomérulos são grandes, com aparência lobular acentuada e exibem **proliferação de células mesangiais e endoteliais, bem como leucócitos infiltrantes** (Fig. 14.8A). A MBG está espessada e a parede capilar glomerular muitas vezes exibe um contorno duplo, ou aparência de "trilho de trem", especialmente evidente com o uso da coloração à base de prata ou com ácido periódico de Schiff (PAS). Esta "divisão" da MBG deve-se à extensão dos processos mesangiais e das células inflamatórias para as alças dos capilares periféricos e deposição de matriz mesangial, bem como de imunocomplexos subepiteliais (Fig. 14.8B). As manifestações glomerulares características observadas na microscopia óptica são frequentemente denominadas *padrão membranoproliferativo da lesão glomerular*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

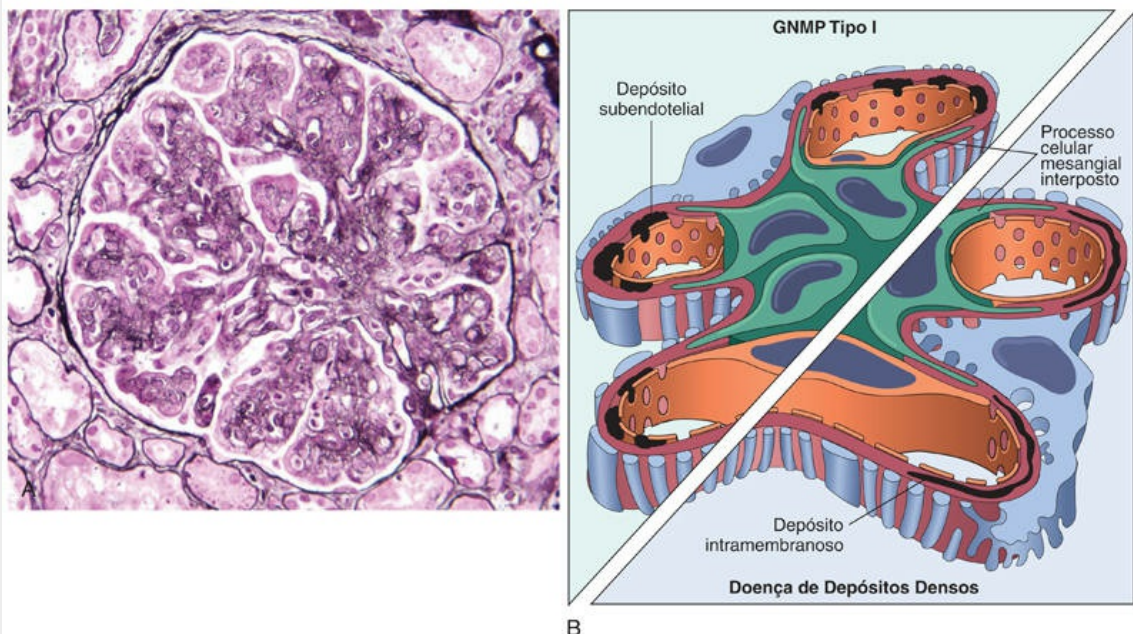



FIGURA 14.8 (A) Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), evidenciando proliferação de células mesangiais, duplicação da membrana basal, infiltrado leucocitário e acentuação da arquitetura lobular. (B) Representação esquemática de dois padrões de GNMP. No tipo I, há depósitos subendoteliais; no tipo II, atualmente denominada *doença de depósitos densos*, são observados depósitos densos caracteristicamente intramembranosos. Em ambos os tipos, a interposição mesangial fornece a aparência de divisão da membrana basal quando visualizados ao microscópio óptico.

Na microscopia eletrônica, a GNMP do tipo I caracteriza-se por **depósitos subendoteliais discretos** (Fig. 14.8B). Na microscopia de imunofluorescência observa-se C3 depositado em um padrão granular irregular, e IgG e componentes iniciais do complemento (C1q e C4) muitas vezes estão presentes, o que indica uma patogenia por imunocomplexo.

Características Clínicas

O modo de apresentação em aproximadamente 50% dos casos é a síndrome nefrótica, embora possa iniciar como nefrite aguda ou proteinúria leve. O prognóstico geralmente é ruim. Em um estudo, nenhum dos 60 pacientes acompanhados durante 1 a 20 anos apresentou remissão completa; 40% evoluíram para doença renal

******ebook converter DEMO Watermarks*******

terminal, 30% apresentaram graus variáveis de insuficiência renal e os 30% restantes apresentaram síndrome nefrótica persistente sem insuficiência renal. A GNMP tipo I também pode ocorrer associada a outros distúrbios (GNMP secundária), como lúpus eritematoso sistêmico, hepatite B e C, doenças hepáticas crônicas e infecções bacterianas crônicas. Na verdade, acredita-se que muitos dos chamados casos "idiopáticos" estejam associados à hepatite C e à crioglobulinemia.

Glomerulopatia de C3

O termo *glomerulopatia de C3* abrange duas condições: a *doença de depósitos densos* (anteriormente *GNMP, tipo II*) e a *glomerulonefrite por C3*. Estas são doenças relativamente raras com determinadas características clínicas, morfológicas e patogênicas partilhadas, que podem fazer parte de um espectro de lesões. Elas são separadas por diferenças aparentes sob microscopia eletrônica. Os pacientes podem apresentar síndrome nefrótica ou nefrítica, no entanto, casos com proteinúria leve também ocorrem. Pacientes com doença de depósitos densos geralmente são mais jovens e mais propensos a apresentar baixos níveis séricos de C3 do que os pacientes com GN por C3, embora essas distinções sejam sutis.

Patogenia

A desregulação do complemento devido a anormalidades adquiridas ou hereditárias da via alternativa de ativação do complemento é a causa subjacente da doença de depósitos densos e da GN por C3. Alguns pacientes apresentam um autoanticorpo contra a C3 convertase, denominado *fator nefrítico C3 (C3NeF)*, que provoca a clivagem descontrolada de C3 pela via alternativa do complemento. Em outros pacientes, mutações em várias proteínas reguladoras do complemento, como o fator H, o fator I e a proteína cofatora de membrana (PCM), ou autoanticorpos contra o fator H, são a causa da ativação desregulada da via alternativa de complemento.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Embora as alterações glomerulares na doença de depósitos densos e na GN por C3 variem de relativamente sutis a graves, a apresentação sob microscopia óptica clássica é semelhante à observada na GNMP, tipo 1. Os glomérulos estão hipercelulares, as paredes capilares apresentam membranas basais duplicadas e a matriz mesangial está aumentada. À microscopia de imunofluorescência, há **coloração brilhante para C3 na região mesangial e da parede capilar glomerular,** tanto na doença de depósitos densos como na GN por C3. Na doença de depósitos densos, a coloração para C3 também pode ser observada ao longo das membranas basais tubulares. IgG e componentes iniciais da via clássica do complemento (C1q e C4) geralmente estão ausentes em ambas as condições. Na microscopia eletrônica, a GN por C3 apresenta características mesangiais e depósitos "cerosos" elétron-densos subendoteliais; depósitos semelhantes também podem ser observados ao longo das membranas basais tubulares. Em contraste, na doença de depósitos densos, a lâmina densa e o espaço subendotelial da MBG estão transformados em uma estrutura irregular, em forma de fita, extremamente elétron-densa, resultante da deposição de material contendo C3.

Características Clínicas

Tanto a doença de depósitos densos quanto a GN por C3 apresentam um prognóstico relativamente ruim, e ambas tendem a retornar após o transplante a uma taxa de até 85%. Em um estudo recente de 70 pacientes com doença de depósitos densos ou GN por C3, 29% dos pacientes evoluíram para insuficiência renal terminal após cerca de 28 meses.

Glomerulonefrite Pós-infecciosa Aguda (Pós-estreptocócica)

A GN pós-infecciosa aguda é uma das disfunções glomerulares que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ocorre mais frequentemente e tem como causa a deposição glomerular de imunocomplexos, resultando em danos às células glomerulares e infiltração de leucócitos, especialmente neutrófilos. O padrão clássico é observado na GN pós-estreptocócica. Infecções por outros organismos diferentes dos estreptococos também podem estar associadas a GN pós-infecciosa. Entre estes podem ser incluídas certas infecções pneumocócicas e estafilocócicas, bem como várias doenças virais comuns, como caxumba, sarampo, varicela e hepatite B e C.

O caso típico de GN pós-estreptocócica desenvolve-se em crianças, dentro de 1 a 4 semanas após a recuperação de uma infecção estreptocócica do grupo A. Somente certas amostras "nefritogênicas" de estreptococos β-hemolíticos desencadeiam a doença glomerular. Na maioria dos casos, a infecção inicial está localizada na faringe ou na pele. Em casos raros, a doença pode se desenvolver durante a infecção.

Patogenia

A GN pós-estreptocócica é uma doença causada por imunocomplexos na qual a lesão tecidual é primariamente causada pela ativação da via clássica do complemento. Características típicas de doença por imunocomplexo, como hipocomplementemia e depósitos granulares de IgG e complemento na MBG, podem ser observadas. Os antígenos mais relevantes provavelmente são as proteínas estreptocócicas. Antígenos específicos envolvidos na patogenia incluem exotoxina estreptocócica B (Spe B) e gliceraldeído-3-fostato-desidrogenase estreptocócica (GAPDH).[i]* Ambos apresentam afinidade por proteínas glomerulares e plasmina. Ainda não foi esclarecido se os imunocomplexos são formados principalmente na circulação ou *in situ* (este último por ligação de anticorpos a antígenos bacterianos "implantados" na MBG).

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Por microscopia óptica, a alteração mais característica na GN pós-infecciosa é a **celularidade aumentada** dos tufos glomerulares que afeta quase todos os glomérulos – por isso o termo *GN difusa* (Fig. 14.9A). A celularidade aumentada é causada pela proliferação e tumefação das células endoteliais e mesangiais, além da infiltração de neutrófilos e monócitos. Algumas vezes, há necrose das paredes dos capilares. Em poucos casos, formação de "crescentes" (descritos mais adiante) podem ser observados dentro do espaço urinário, formados em resposta à lesão intensa. À microscopia eletrônica são evidenciados imunocomplexos depositados na superfície subendotelial, intramembranosa ou, mais frequentemente, formando protuberância ou **"montes" subepiteliais** aninhados na MBG (Fig. 14.9B). Depósitos mesangiais também estão ocasionalmente presentes. Estudos usando imunofluorescência revelam **depósitos granulares de IgG e complemento** no interior das paredes dos capilares e em algumas áreas mesangiais, correspondendo aos depósitos visualizados na microscopia eletrônica. Esses depósitos geralmente desaparecem em cerca de 2 meses.

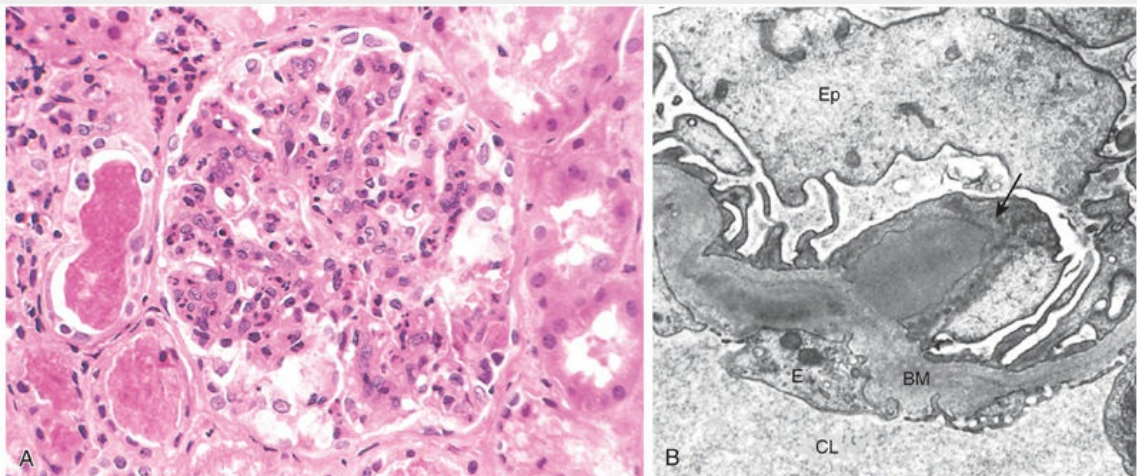



FIGURA 14.9 Glomerulonefrite pós-estreptocócica. (A) A hipercelularidade glomerular é causada por inúmeros leucócitos intracapilares e proliferação de células glomerulares intrínsecas. Observe os cilindros de hemácias nos túbulos. (B) Típico depósito subepitelial elétron-denso em forma de "monte" (*seta*), além de depósitos intramembranosos. *BM*, membrana basal; *CL*, lúmen

******ebook converter DEMO Watermarks*******

capilar; *E*, endotélio; *Ep*, células do epitélio visceral (podócitos).

Características Clínicas

A apresentação clínica mais comum é a *síndrome nefrítica aguda*. Edema e hipertensão são comuns, com azotemia leve a moderada. Caracteristicamente, há hematúria macroscópica, na qual a urina aparece com coloração marrom turva em vez de vermelho brilhante devido à oxidação da hemoglobina para metemoglobina. Alguns graus de proteinúria são uma característica constante e, como mencionado anteriormente, algumas vezes pode ser grave o suficiente para produzir a síndrome nefrótica. Os níveis séricos de complemento são baixos durante a fase ativa da doença, e os títulos séricos de anticorpos antiestreptolisina O estão elevados nos casos pós-estreptocócicos.

A recuperação ocorre na maioria das crianças com doença pós-estreptocócica, mas algumas vezes há o desenvolvimento de GN rapidamente progressiva devido à lesão grave com formação de crescentes, ou doença renal crônica pelas cicatrizes secundárias. O prognóstico em casos esporádicos é menos claro. Em adultos, 15% a 50% dos indivíduos afetados evoluem para doença renal terminal em poucos anos ou em 1 ou 2 décadas, dependendo da gravidade clínica e histopatológica. Por outro lado, em crianças com casos esporádicos de GN pós-infecciosa aguda, a progressão para a cronicidade é muito menor.

Nefropatia por IgA

A nefropatia por IgA é uma das causas mais comuns de hematúria recorrente microscópica ou macroscópica e é a doença glomerular mais comum revelada por biópsia renal em todo o mundo. Esta condição geralmente afeta crianças e adultos jovens e começa como um episódio de hematúria macroscópica que ocorre 1 ou 2 dias após uma infecção inespecífica do trato respiratório superior. Em geral, a hematúria dura vários dias e depois desaparece, mas recorre periodicamente, geralmente em quadros de infecção viral. Pode estar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

associada à dor local.

A marca registrada da doença é a deposição de IgA no mesângio. Alguns especialistas têm considerado a nefropatia por IgA uma variante localizada da *púrpura de Henoch-Schönlein*, também caracterizada pela deposição de IgA no mesângio. Em contraste com a nefropatia por IgA, que está confinada ao rim, a púrpura de Henoch-Schönlein é uma síndrome sistêmica que também envolve a pele (púrpura eruptiva), trato gastrointestinal (dor abdominal) e articulações (artrite).

Patogenia

Acredita-se que a imunoglobulina IgA1 anormalmente glicosilada (isto é, IgA1 deficiente em galactose [Gd-IgA1]) exerça papel central na patogenia. Esta IgA anormal pode desencadear resposta autoimune e os autoanticorpos podem formar grandes imunocomplexos com a IgA circulante. Esses complexos se depositam no mesângio glomerular; essa localização incomum pode estar relacionada com as características fisicoquímicas da IgA e pode ser facilitada pelo receptor IgA1 (CD71) nas células mesangiais. A presença de C3 no mesângio e a ausência de C1q e C4 apontam para a ativação da via complementar alternativa na patogenia. Sugere-se que há uma influência genética em função da ocorrência de nefropatia por IgA em famílias e em irmãos HLA-idênticos e devido ao aumento da frequência de certos HLA e genótipos de complemento em algumas populações. Em conjunto, esses dados sugerem que, em indivíduos geneticamente suscetíveis, a exposição respiratória ou gastrointestinal a antígenos microbianos ou outros (p. ex., vírus, bactérias, proteínas alimentares) podem desenvolver aumento na síntese de IgA, algumas delas anormalmente glicosiladas, e a deposição de IgA e de imunocomplexos contendo IgA no mesângio, onde ativam a via alternativa do complemento e iniciam a lesão glomerular. Apoiando esse quadro, a nefropatia por IgA ocorre com frequência aumentada em indivíduos com doença celíaca, nos quais defeitos na mucosa intestinal estão presentes, e na doença hepática, onde há eliminação hepatobiliar defeituosa de complexos IgA (*nefropatia por IgA*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

secundária).

Morfologia

Histopatologicamente, as lesões na nefropatia por IgA variam consideravelmente. O glomérulo pode estar normal ou apresentar espessamento mesangial e inflamação segmentar confinada a alguns glomérulos (GN proliferativa focal), proliferação mesangial difusa (GN mesangioproliferativa) ou (raramente) GN com crescentes. O quadro característico na imunofluorescência é de **deposição mesangial de IgA,** frequentemente com C3 e properdina, e quantidades menores de IgG ou IgM (Fig. 14.10). Componentes iniciais da via clássica do complemento geralmente estão ausentes. A microscopia eletrônica confirma a presença de depósitos elétron-densos no mesângio.

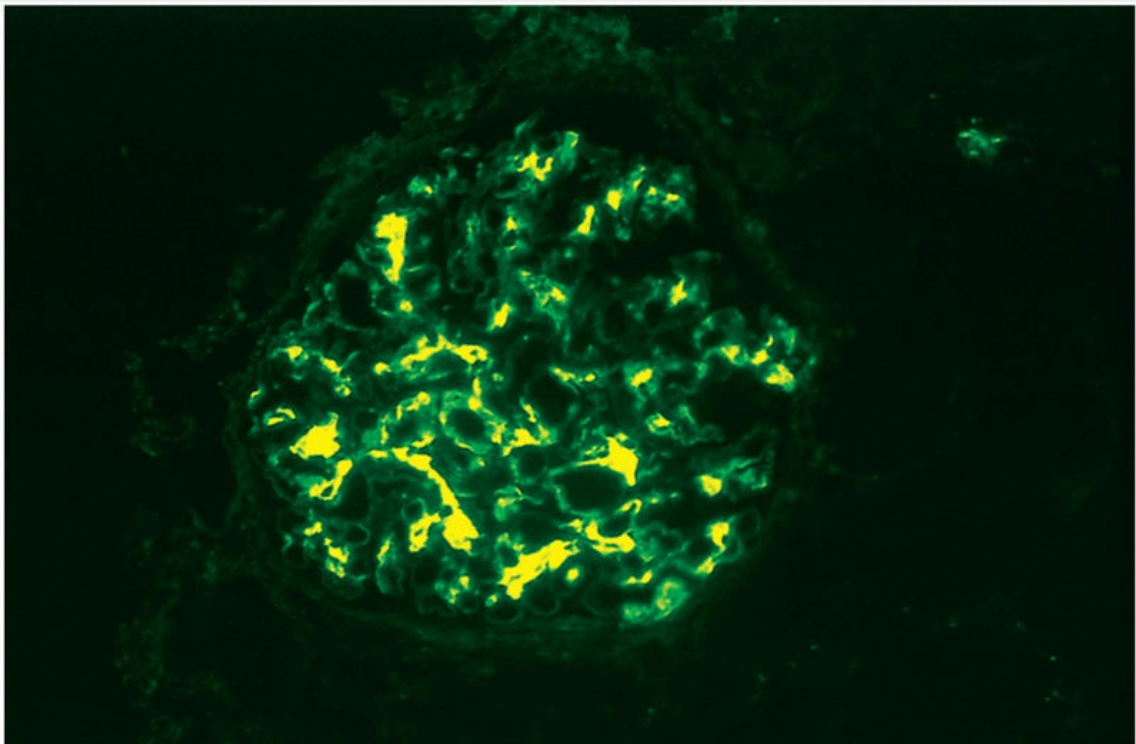



FIGURA 14.10 Nefropatia por IgA. A deposição imunofluorescente característica da IgA, principalmente nas regiões mesangiais, é evidente. *IgA*, imunoglobulina A.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

A nefropatia por IgA afeta mais frequentemente crianças e adultos jovens. Mais da metade dos pacientes com nefropatia por IgA apresenta *hematúria macroscópica* após infecção do sistema respiratório ou, menos comumente, do trato urinário ou gastrointestinal; 30% a 40% apresentam somente hematúria microscópica, com ou sem proteinúria, e 5 a 10% desenvolvem síndrome nefrítica aguda típica. A hematúria costuma durar vários dias e depois diminui, recidivando periodicamente, geralmente em quadros de infecções virais. A evolução é altamente variável. Muitos pacientes mantêm a função renal normal por décadas. A progressão lenta para insuficiência renal crônica ocorre em 25% a 50% dos casos após um período de 20 anos. Achados na biópsia renal podem ajudar a identificar aqueles casos com pior prognóstico, indicados pela proliferação mesangial difusa, esclerose segmentar, proliferação endocapilar ou fibrose tubulointersticial.

Nefrite Hereditária

A nefrite hereditária pertence a um grupo de doenças glomerulares hereditárias causadas por mutações nos genes que codificam proteínas da MBG. A mais comum entre essas doenças raras é a *síndrome de Alport* e a *doença da membrana basal fina*. Na síndrome de Alport, a nefrite é acompanhada por surdez sensorioneural e distúrbios oculares diversos, incluindo deslocamento de retina, catarata posterior e distrofia da córnea. A doença de membrana basal fina é a causa mais comum de hematúria familiar benigna sem manifestações sistêmicas.

Patogenia

A MBG é composta em grande parte por colágeno tipo IV, produzido a partir dos heterotrímeros $\alpha3$, $\alpha4$ e $\alpha5$ do colágeno tipo IV. Essa forma do colágeno tipo IV é essencial para a função normal da retina,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cóclea e glomérulos. Mutações em qualquer uma das cadeias resulta em montagem defeituosa dos heterotrímeros e, consequentemente, nas manifestações da síndrome de Alport.

Morfologia

No exame histopatológico, os glomérulos na nefrite hereditária parecem normais até o final da evolução da doença. Com a progressão, há aumento da glomerulosclerose, esclerose vascular, atrofia tubular e fibrose intersticial, que são as alterações típicas. Sob microscopia eletrônica, a **MBG aparece delgada** e atenuada no início da doença, mas, com o passar do tempo, há desenvolvimento de focos irregulares de espessamento ou atenuação com pronunciada divisão e laminação da lâmina densa, produzindo uma aparência **"trançada"** (também pode ser também referenciada como "trançado de cesta"). Ao contrário da síndrome de Alport, o adelgaçamento difuso e uniforme das membranas basais glomerulares é o único achado morfológico na doença da membrana basal fina.

Características Clínicas

A maioria dos pacientes com síndrome de Alport apresenta a doença ligada ao X como resultado da mutação do gene no cromossomo X que codifica a cadeia $\alpha 5$ do colágeno tipo IV. Portanto, os homens são afetados com maior frequência e maior gravidade do que as mulheres, e são mais propensos a desenvolver doença renal terminal e surdez. Raramente a herança é autossômica recessiva ou dominante, ligada a defeitos nos genes que codificam $\alpha 3$ ou $\alpha 4$ do colágeno tipo IV. Pessoas com nefrite hereditária apresentam idade entre 5 e 20 anos, *hematúria* macroscópica e microscópica, *proteinúria* e insuficiência renal evidente que ocorre entre os 20 e 50 anos de idade. Mulheres que carregam genes ligados à síndrome de Alport ou portadores de ambos os gêneros das formas autossômicas, geralmente são assintomáticos ou apresentam sinais limitados à hematúria persistente, que, na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

maioria dos casos, está associada a uma evolução clínica benigna. Mutações heterozigóticas nos genes que codificam as cadeias $\alpha3$ e $\alpha4$ do colágeno tipo IV são encontradas em 40% dos pacientes com doença de membrana basal fina.

Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva

A glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) é caracterizada pela presença de crescentes (*GN com crescentes*) e, na maioria dos casos, parece ser imunomediada. A GNRP é uma síndrome clínica e não uma forma etiológica específica de GN. É caracterizada por perda progressiva da função renal, com achados laboratoriais típicos de síndrome nefrítica e, frequentemente, oligúria grave. Se não tratada, leva à morte por insuficiência renal em um período de semanas a meses.

Patogenia

A GN com crescentes pode ser causada por uma série de diferentes doenças, algumas restritas ao rim e outras sistêmicas. A GNRP pode estar associada a uma série de doenças, como as seguintes:

- A GN com crescentes mediada por anticorpos anti-MBG (doença de Goodpasture) é caracterizada por depósitos lineares de IgG e, em muitos casos, C3 na MBG. Em alguns pacientes, os anticorpos anti-MBG também se ligam à membrana basal dos capilares alveolares dos pulmões para produzir quadro clínico de hemorragias pulmonares associadas à insuficiência renal. Esses pacientes são diagnosticados com *síndrome de Goodpasture*. Anticorpos anti-MBG estão presentes no soro e são úteis no diagnóstico. É importante reconhecer a GN com crescentes mediada por anticorpos anti-MBG, porque esses pacientes podem ser beneficiados pela plasmaférese, que remove anticorpos patogênicos da circulação.
- A *glomerulonefrite com crescentes mediada por imunocomplexos* pode ser uma complicação de qualquer imunocomplexo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nefrítico, incluindo GN pós-estreptocócica, lúpus eritematoso sistêmico, nefropatia por IgA e púrpura de Henoch-Schönlein. Em alguns casos, imunocomplexos podem ser encontrados, mas a sua causa subjacente é indeterminada. Este tipo de GNRP frequentemente exibe proliferação celular e influxo de leucócitos para o interior do tufo glomerular, além da formação de crescentes. Um achado consistente nessa forma de GN por qualquer causa é um padrão de coloração granular característico da MBG e/ou mesângio para imunoglobulina e/ou complemento em estudos de imunofluorescência. A disfunção geralmente não responde à plasmaférese.

- A *GN com crescentes do tipo pauci-imune* é definida pela falta de anticorpos anti-MBG ou pela deposição significativa de imunocomplexos. Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) geralmente são encontrados no soro, como descrito no Capítulo 10, e apresentam um papel etiopatogênico em algumas vasculites. Em alguns casos, portanto, a GN com crescentes é um componente da vasculite sistêmica, como a poliangeíte microscópica ou a granulomatose com poliangeíte (anteriormente denominada granulomatose de Wegener). Em muitos casos, entretanto, a GN pauci-imune com crescentes permanece limitada ao rim.

Morfologia

As alterações observadas na microscopia óptica são semelhantes, embora não idênticas, em várias formas de glomerulonefrite com crescentes. Os glomérulos exibem proliferação celular fora das alças capilares, por vezes associada à necrose capilar segmentar, rupturas na GBM e deposição de fibrina no espaço de Bowman. Essas lesões proliferativas distintas, externamente às alças capilares, são chamadas crescentes devido ao seu formato à medida que preenchem o espaço de Bowman. Os crescentes são formados pela proliferação de células epiteliais e pela migração de monócitos/macrófagos para o interior do espaço de Bowman

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(Fig. 14.11). Um número menor de outros tipos de leucócitos também pode estar presente. Além dos crescentes, a proliferação celular também é observada nas alças capilares e/ou nas áreas mesangiais em casos cuja patogenia é mediada por imunocomplexos, como a GN pós-infecciosa, a nefrite lúpica ou a nefropatia por IgA. Em contraste, em casos de GN com crescentes mediadas por anticorpos anti-MBG ou pauci-imunes, não há hipercelularidade endocapilar. Estudos de imunofluorescência revelam a característica **coloração linear** forte para IgG e C3 ao longo da MBG na doença mediada por anticorpos anti-GBM, um **padrão granular** de coloração glomerular na GN mediada por imunocomplexo, enquanto na GN pauci-imune as marcações são negativas. À microscopia eletrônica, podem ser observados depósitos de imunocomplexos elétron-densos dentro dos glomérulos na GN mediada por imunocomplexos, mas não em biópsias daquelas com anti-MBG e GN com crescentes pauci-imunes. A microscopia eletrônica pode mostrar **rupturas distintas na MBG**, que significam uma lesão glomerular grave característica desta forma de GN. Os crescentes eventualmente obliteram o espaço de Bowman e comprimem o glomérulo. Podem ainda sofrer cicatrização e haver desenvolvimento de glomerulosclerose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

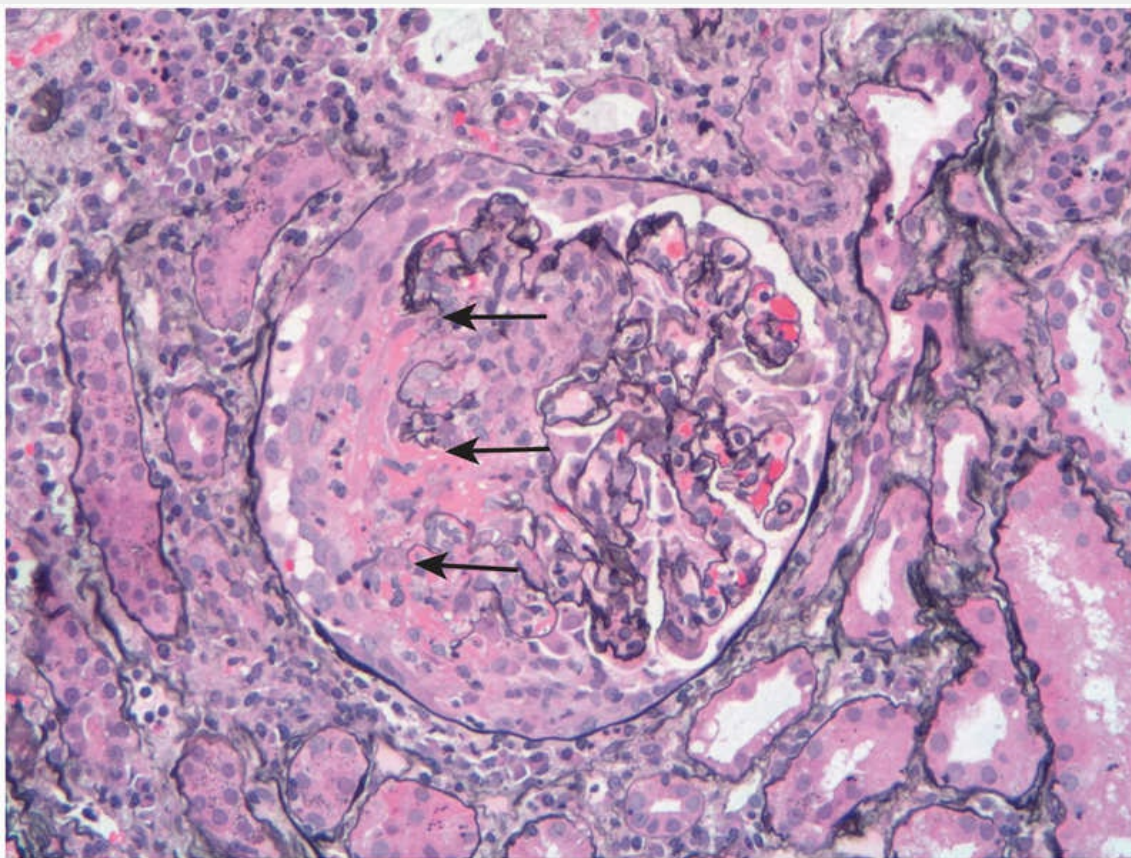



FIGURA 14.11 Glomerulonefrite com crescentes (coloração de prata). As setas indicam as áreas de necrose e formação de crescentes. A distribuição segmentar neste caso é típica de glomerulonefrite crescêntica associada ao ANCA (anticorpo anticitoplasma de neutrófilos).

Características Clínicas

O início da GNRP é muito semelhante ao da síndrome nefrítica, exceto pela *oligúria e azotemia* mais pronunciadas. Algumas vezes, a proteinúria pode ocorrer aproximando-se da faixa nefrótica. Algumas pessoas afetadas tornam-se anúricas e necessitam de diálise ou de um transplante a longo prazo. O prognóstico pode ser melhor ou pior relacionado com a fração de glomérulos envolvida: pacientes nos quais os crescentes estão presentes em menos de 80% dos glomérulos apresentam prognóstico mais favorável do que aqueles em que as porcentagens de crescentes são mais altas. A plasmaférese é um tratamento para pacientes com GN por anticorpos anti-MBG e doença

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de Goodpasture, bem como para alguns pacientes com GN pauci-imune com crescentes associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

Resumo

Doenças glomerulares

Doenças que se Apresentam Principalmente com Síndrome Nefrótica

- A *doença de lesões mínimas* é a causa mais frequente de síndrome nefrótica em crianças. Manifesta-se por proteinúria e apagamento dos podócitos glomerulares sem depósitos de anticorpos.
- A *glomerulosclerose segmentar focal* (GSF) pode ser primária ou secundária (p. ex., como consequência de glomerulonefrite anterior, hipertensão ou infecção, como HIV). Os glomérulos mostram obliteração focal e segmentar do lúmen capilar e perda de podócitos.
- A *nefropatia membranosa* é causada por uma resposta autoimune, mais frequentemente direcionada contra PLA2R nos podócitos. Caracteriza-se por depósitos subepiteliais granulares de anticorpos contra GBM em formato de “espiga”, espessamento e perda de podócitos, mas pouca ou nenhuma inflamação.
- A *glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1* é uma doença mediada por imunocomplexos com depósitos imunes de localização subendotelial.
- A *doença de depósitos densos* e a *glomerulonefrite por C3* são causadas pela ativação desregulada da via alternativa do complemento. A imunofluorescência é positiva para C3 em ambas as condições.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Glomerulonefrite que se Apresenta com Síndrome Nefrítica

- A *glomerulonefrite pós-infecciosa aguda* geralmente ocorre após uma infecção estreptocócica em crianças e adultos jovens, mas também pode ocorrer como consequência de infecções por muitos outros microrganismos. É causada por deposição de imunocomplexos, principalmente nos espaços subepiteliais, com reação neutrofílica e proliferação de células glomerulares.

Doenças que se Apresentam Principalmente com Hematúria Assintomática

- A *nefropatia por IgA*, caracterizada por depósitos mesangiais de imunocomplexos contendo IgA, é considerada a principal causa de glomerulonefrite no mundo. A apresentação clínica mais comum é hematúria assintomática recorrente. Ela afeta normalmente crianças e jovens adultos e apresenta evolução clínica variável.
- A *nefrite hereditária (síndrome de Alport)* é causada por mutações nos genes que codificam o colágeno da MBG. Manifesta-se com hematúria e proteinúria lentamente progressiva e declínio da função renal. A doença da membrana basal fina também é causada por mutações que codificam o colágeno da MBG, no entanto, ao contrário da síndrome de Alport, geralmente é um transtorno não progressivo benigno.

Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva

- A GNRP é uma entidade clínica com características da síndrome nefrítica e rápida perda da função renal.
- A GNRP está comumente associada à lesão glomerular grave com necrose e destruição da MBG, e subsequente proliferação de epitélio parietal (crescentes).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A GNRP pode ser imunomediada por formação de autoanticorpos contra MBG (mediada por anticorpos anti-MBG), deposição de imunocomplexos ou também pode ser pauci-imune, muitas vezes associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (GN pauci-imune).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças que afetam túbulos e interstício

A maioria das formas de lesão tubular também envolve o interstício; portanto, as duas são discutidas juntas. Serão apresentadas aqui as doenças caracterizadas por (1) envolvimento inflamatório dos túbulos e do interstício (*nefrite tubulointersticial*) e (2) lesão tubular tóxica ou isquêmica, levando ao aspecto morfológico de *lesão tubular aguda* e à síndrome clínica de *lesão renal aguda*.

Nefrite Tubulointersticial

Nefrite tubulointersticial (NTI) refere-se a um grupo de doenças renais inflamatórias que primariamente envolvem o interstício e os túbulos. Os glomérulos podem ser poupados por completo ou afetados somente no estágio final. A maioria dos casos de NTI é causada por infecção bacteriana, com a pelve renal destacadamente envolvida, daí o termo mais descritivo *pielonefrite* (de *pyelo*, "pélvis"). A expressão *nefrite intersticial* geralmente é reservada para casos de NTI de origem não bacteriana. Estes incluem lesão tubular causada por fármacos/drogas, disfunções metabólicas como hipocalemia, lesões físicas como irradiação, infecções virais e reações imunes. Com base nas características clínicas e no caráter inflamatório exsudativo, independentemente do agente etiológico, a NTI pode ser dividida nas categorias aguda e crônica. Discutiremos adiante a pielonefrite aguda e, em seguida, consideraremos outras formas não bacterianas de nefrite intersticial.

Pielonefrite Aguda

Pielonefrite aguda é uma inflamação supurativa comum do rim e da pelve renal causada por infecção bacteriana. É uma importante manifestação de infecção do trato urinário (ITU), que pode envolver o trato urinário inferior (cistite, prostatite, uretrite) ou superior

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(pielonefrite), ou ambos. Como veremos, a maioria dos casos de pielonefrite está associada à infecção do trato urinário inferior, o que é bastante comum. Felizmente, a maior parte das infecções permanece localizada sem se estender até os rins.

Patogenia

Os principais organismos causadores da pielonefrite aguda são bastonetes entéricos Gram-negativos. *Escherichia coli* é, de longe, o mais comum. Outros importantes microrganismos são *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Pseudomonas*; geralmente estão associados a infecções recorrentes, especialmente em pessoas que passam por manipulações no trato urinário ou possuem anomalias congênitas ou adquiridas do trato urinário inferior (ver adiante). Estafilococos e *Streptococcus faecalis* também podem causar pielonefrite, mas não são patógenos comuns nesse quadro.

As bactérias podem alcançar os rins pelo trato urinário inferior (infecção ascendente) ou pela corrente sanguínea (infecção hematógena) (Fig. 14.12). **A infecção ascendente pelo trato urinário inferior é a via mais importante e mais comum pela qual as bactérias alcançam os rins.** A adesão das bactérias às superfícies mucosas é seguida pela colonização da uretra distal (ou introito nas mulheres). Propriedades geneticamente determinadas do urotélio e dos agentes patogênicos bacterianos podem facilitar a adesão ao revestimento urotelial, como as fímbrias bacterianas (proteínas que se ligam aos receptores das células da superfície urotelial), conferindo suscetibilidade à infecção. Os microrganismos, em seguida, atingem a bexiga urinária, por crescimento expansivo das colônias, movendo-se contra o fluxo urinário. Isso pode ocorrer durante instrumentação uretral, incluindo cateterismo uretral e cistoscopia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

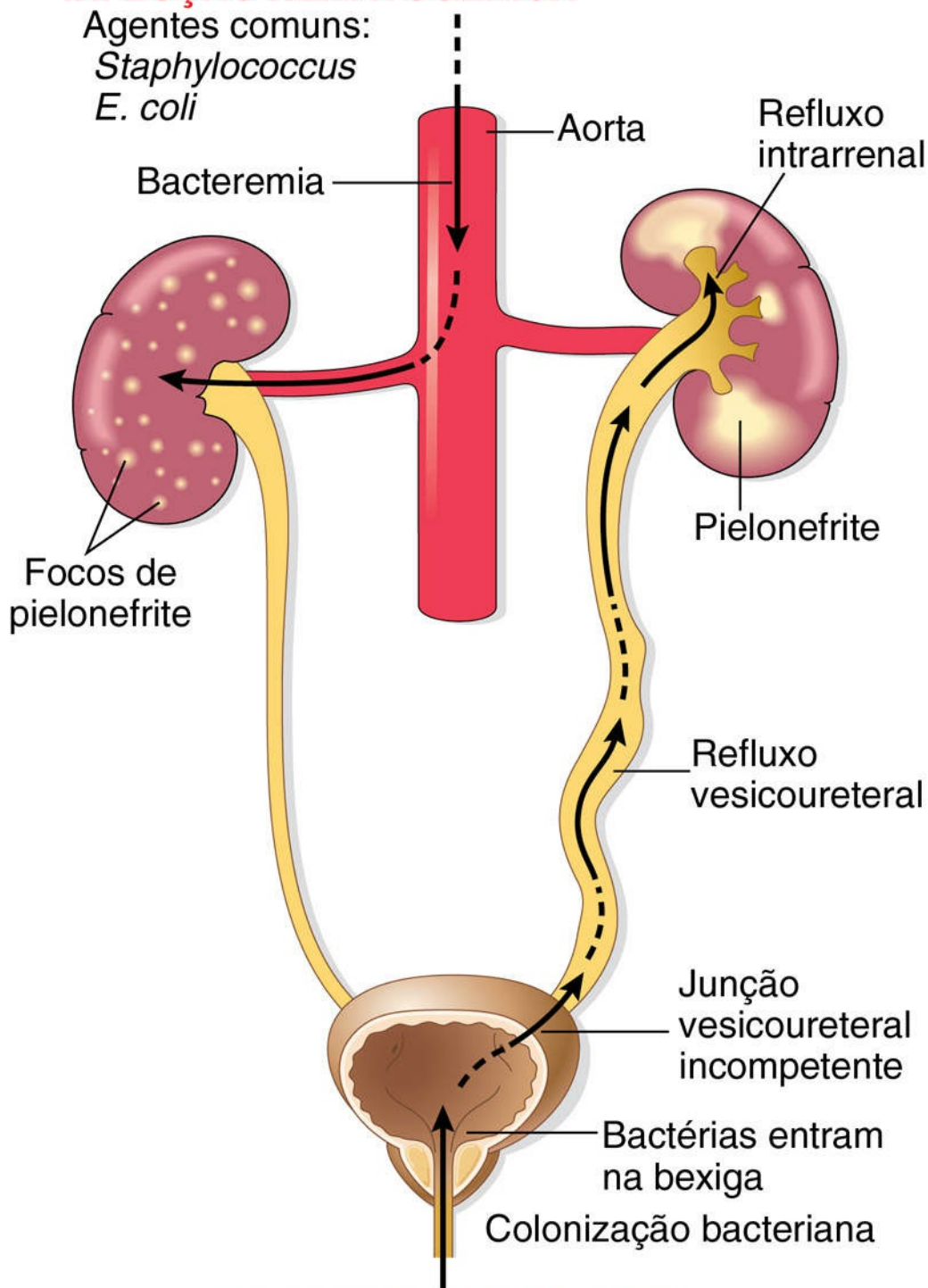



FIGURA 14.12 Vias de infecção renal. A infecção hematogênica é resultado da disseminação bacteriana. Mais comum é a infecção ascendente, resultante da combinação de cistite, refluxo vesicoureteral e refluxo intrarrenal.

Na ausência de instrumentação, as ITU afetam mais comumente as mulheres. Pela proximidade da uretra feminina com o reto, a colonização por bactérias entéricas é favorecida. Além disso, uretra curta e traumas na mesma durante relações sexuais facilitam a entrada de bactérias na bexiga urinária. Em geral, a bexiga urinária é estéril por causa das propriedades antimicrobianas de sua mucosa e do mecanismo de esvaziamento periódico da urina. Com a obstrução do fluxo ou disfunção da bexiga urinária, os mecanismos de defesa naturais da bexiga urinária são sobrepujados e preparam a base do desenvolvimento da ITU. Na presença de estase, as bactérias introduzidas na bexiga urinária podem se multiplicar, sem ser eliminadas ou destruídas pela parede da bexiga. Portanto, a ITU é particularmente frequente em pacientes com obstrução do trato urinário, como pode ocorrer na hiperplasia prostática benigna e no prolapso uterino. A partir da bexiga contaminada, as bactérias ascendem pelos ureteres e infectam a pelve e o parênquima renal. Há também aumento da frequência de ITU no diabetes porque há aumento na suscetibilidade à infecção e disfunção neurogênica da bexiga, que por sua vez predispõe à estase urinária. A incidência aumentada de ITU na gravidez é atribuída à estase da urina devido à pressão na bexiga urinária e ureteres em função do crescimento uterino.

A incompetência do orifício vesicoureteral, que resulta em refluxo vesicoureteral (RVU), é uma causa importante de infecção ascendente. O refluxo permite a ascensão de bactérias do ureter até a pelve. O RVU está presente em 20 a 40% das crianças jovens com ITU, geralmente como consequência de defeito congênito que resulta em incompetência da válvula vesicoureteral. O RVU também pode ser adquirido, como ocorre em pessoas com bexiga flácida, resultante de lesão na medula espinal ou disfunção vesical neurogênica secundária ao diabetes melito. O RVU resulta em urina residual no trato urinário após micção, que favorece o crescimento bacteriano. Além disso,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proporciona um mecanismo pelo qual a urina da bexiga infectada pode ser impulsionada até a pelve renal e mais profundamente para o parênquima renal através de ductos abertos nas extremidades das papilas (refluxo intrarrenal). Fatores de risco adicionais para ITU incluem condições renais preexistentes com cicatriz renal e obstrução intraparenquimatosa, bem como terapia imunossupressora e imunodeficiência.

Embora a *disseminação hematogênica* seja muito menos comum do que a infecção ascendente, a pielonefrite aguda pode resultar da semeadura da bactérias nos rins no processo de evolução de uma septicemia ou endocardite infecciosa.

Morfologia

Um ou ambos os rins podem ser envolvidos. O rim afetado pode apresentar tamanho normal ou estar aumentado. Caracteristicamente, **abscessos amarelados, nítidos, são macroscopicamente aparentes na superfície renal** (Fig. 14.13). Eles podem estar dispersos ou limitados a uma região do rim, ou podem coalescer e formar uma única área ampla de supuração.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

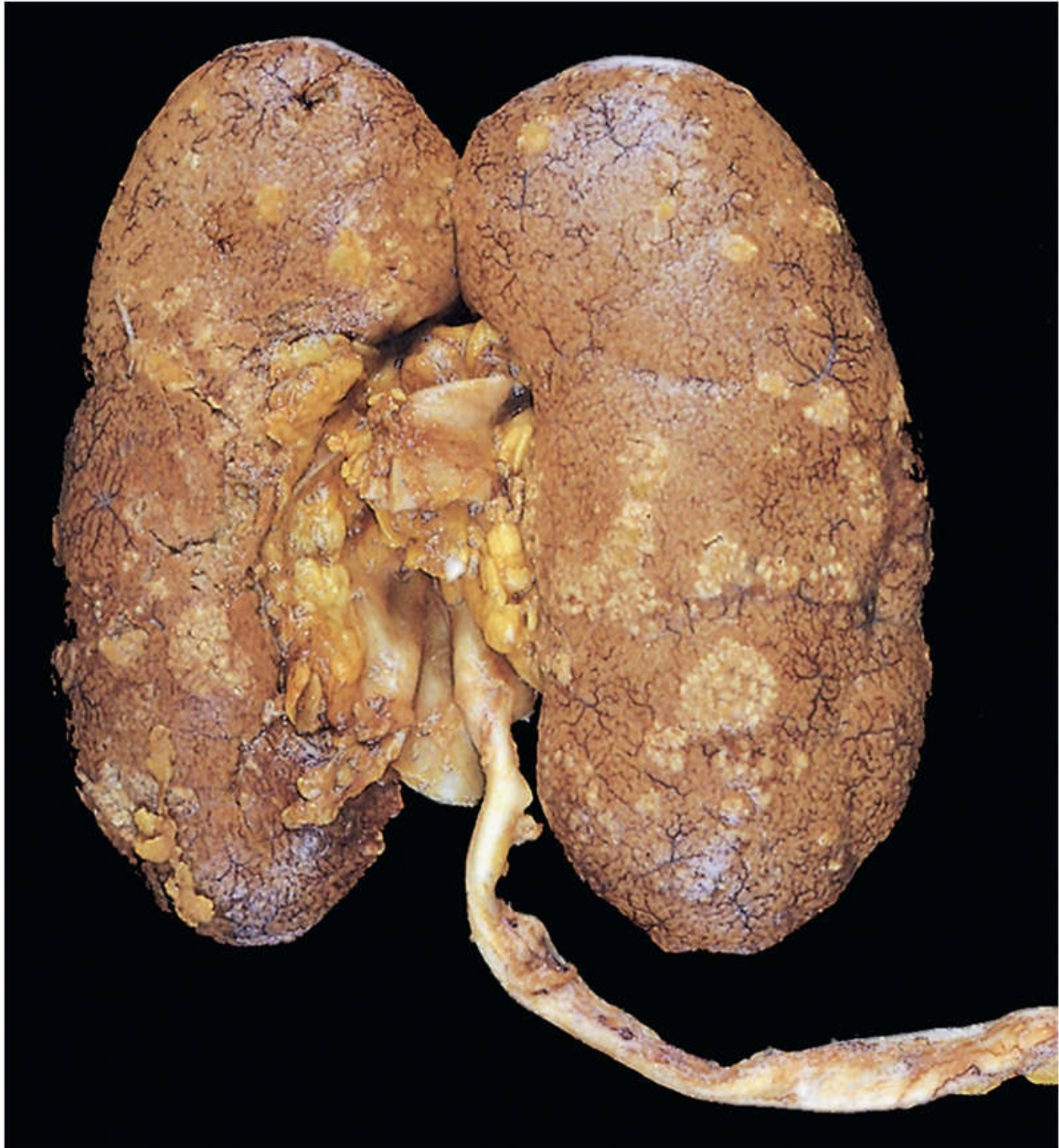



FIGURA 14.13 Pielonefrite aguda. A superfície cortical está repleta de abscessos focais pálidos, mais numerosos no polo superior e na região medial do rim; o polo inferior está relativamente livre de infecção. Entre os abscessos há uma área escurecida, congesta, da superfície renal.

A característica histopatológica marcante da pielonefrite aguda é a necrose liquefativa com formação de abscessos no parênquima renal. Nos estágios iniciais, a formação de pus (supuração) permanece limitada a luz tubular, mas posteriormente há ruptura para o tecido intersticial. Massas grandes de neutrófilos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

intratubulares frequentemente estendem-se envolvendo os néfrons dos ductos coletores, dando origem a cilindros leucocitários característicos lançados na urina. Em geral, os glomérulos não são afetados.

Quando a obstrução é proeminente, o pus pode não ser drenado e em seguida preencher a pelve renal, o cálice e o ureter, desencadeando a **pionefrose**.

Uma segunda (e rara) forma de pielonefrite é a **necrose papilar**, que apresenta três condições predisponentes: diabetes, obstrução do trato urinário e anemia falciforme. Essa lesão é marcada pela necrose isquêmica e necrose supurativa dos ápices das pirâmides renais (papilas renais). A característica macroscópica patognomônica é a presença de uma área de necrose bem definida, com coloração que varia de cinza-esbranquiçada a amarelada, em 2/3 da região apical das pirâmides. Uma papila, muitas ou mesmo todas as papilas podem estar acometidas. Microscopicamente, os ápices papilares apresentam necrose com características coagulativas, circundadas por um infiltrado neutrofílico.

O envolvimento da próstata pode originar a prostatite aguda ou crônica, particularmente em homens mais velhos com hiperplasia prostática benigna.

Características Clínicas

A pielonefrite aguda geralmente está associada a condições predisponentes, como já descrito anteriormente na discussão sobre os mecanismos patogênicos. Após o primeiro ano de vida (idade em que as anormalidades congênitas comumente se tornam evidentes nos homens) e acima dos 40 anos, as infecções se tornam mais comuns nas mulheres. Até 6% das mulheres grávidas desenvolvem bacteriúria em algum momento durante a gestação, e entre 20 e 40% delas eventualmente desenvolve infecção urinária sintomática se não forem tratadas. À medida que a idade aumenta, a incidência no sexo masculino aumenta como resultado do desenvolvimento de hiperplasia prostática, que causa obstrução de saída urinária.

O início da pielonefrite aguda não complicada, em geral, é súbito,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

com dor no ângulo costovertebral e evidências sistêmicas de infecção, como calafrios, febre, mal-estar e sinais característicos do trato urinário como disúria, frequência e urgência (tais sinais indicam a presença de irritação da bexiga e uretra). A urina parece turva devido à presença de pus (piúria). A doença geralmente é unilateral e não causa sinais de insuficiência renal porque ainda existe um rim não afetado. Em casos nos quais os fatores predisponentes estão presentes, a doença pode vir a se tornar recorrente ou crônica, particularmente quando há envolvimento bilateral. Em geral, o desenvolvimento de necrose papilar está associado a um prognóstico ruim.

Pielonefrite Crônica e Nefropatia de Refluxo

A pielonefrite crônica é uma entidade clinicopatológica em que a inflamação intersticial e a cicatrização do parênquima renal estão associadas a cicatrizes visíveis e deformidade do sistema pielocalicial em pacientes com um histórico de ITU. A pielonefrite crônica é uma causa importante de doença renal crônica. Pode ser dividida em duas formas: pielonefrite crônica obstrutiva e pielonefrite crônica associada ao refluxo.

Pielonefrite Crônica Obstrutiva

Como discutido anteriormente, a obstrução predispõe ao aparecimento de infecção renal. Infecções recorrentes sobrepostas a lesões obstrutivas difusas ou localizadas causam surtos recorrentes de inflamação e cicatrização renal, que podem eventualmente desencadear pielonefrite crônica. Essa doença pode ser bilateral, como as anormalidades congênitas da uretra (p. ex., válvula de uretra posterior), ou unilateral, como ocorre no caso de cálculos e lesões obstrutivas unilaterais do ureter.

Pielonefrite Associada a Refluxo Crônico (Nefropatia de Refluxo)

A pielonefrite associada ao refluxo crônico é a causa mais comum de pielonefrite crônica. É resultado da sobreposição de uma ITU por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

refluxo vesicoureteral congênito e refluxo intrarrenal. Tanto o refluxo quanto o dano renal associados podem ser unilaterais ou bilaterais, sendo que este último pode levar à insuficiência renal crônica.

Morfologia

Pode ocorrer o envolvimento de um ou mesmo dos dois rins, de forma difusa ou multifocal. Mesmo quando ocorre envolvimento bilateral, os dois rins não são igualmente lesados e, portanto, não se tornam igualmente contraídos. Essa **cicatriz desigual** é útil na diferenciação entre a pielonefrite crônica com contração simétrica dos rins associada à esclerose vascular (frequentemente denominada "nefroesclerose benigna") e a glomerulonefrite crônica. A marca referencial da pielonefrite crônica é a **presença de cicatrizes envolvendo a pelve ou o cálice**, ou ambos, levando a **deformidades nos cálices** e achatamento das papilas (Fig. 14.14).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

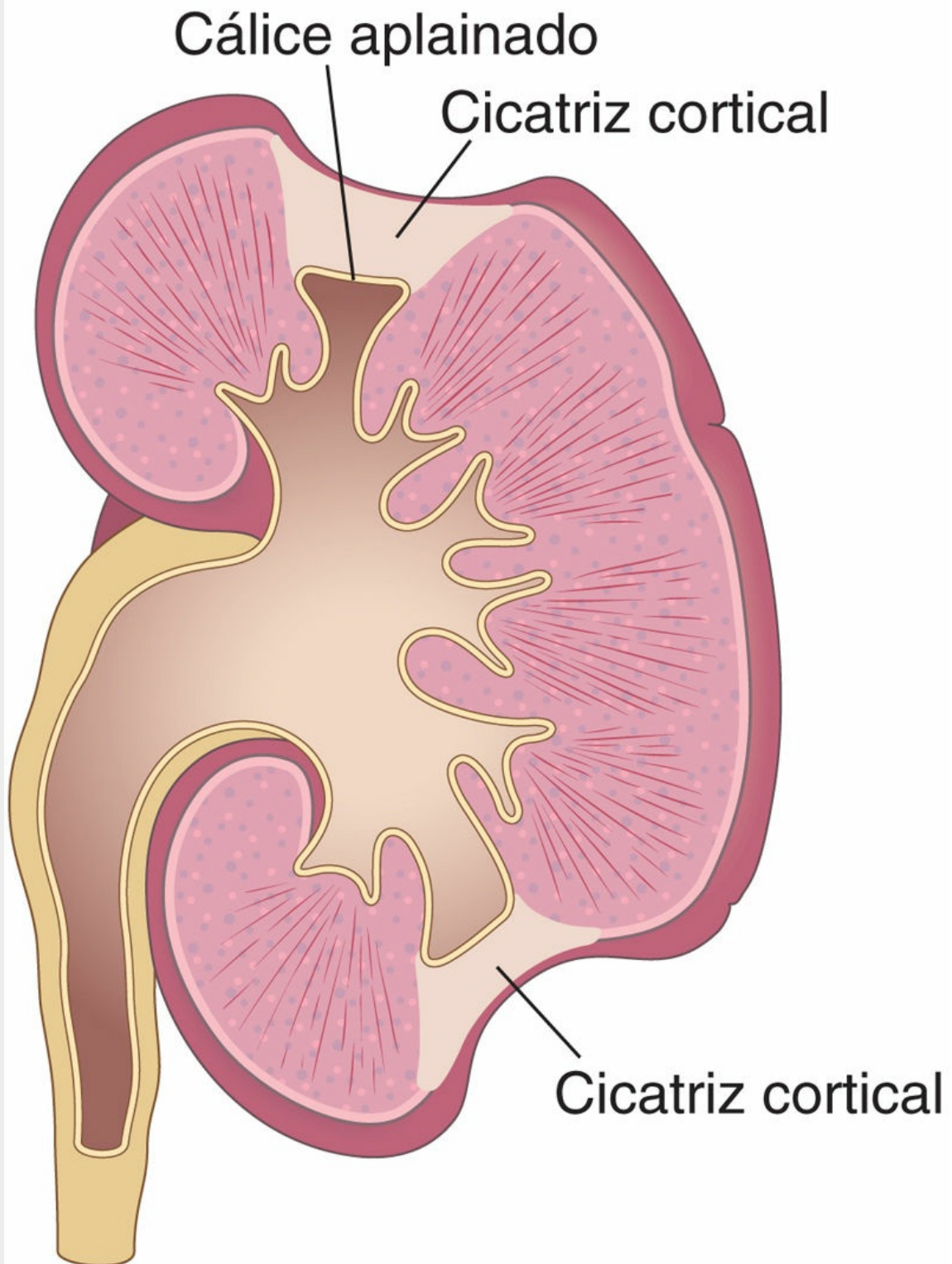



FIGURA 14.14 Típicas cicatrizes grosseiras de pielonefrite crônica associada a refluxo vesicoureteral. As cicatrizes geralmente estão localizadas nos polos superiores ou inferiores do rim e estão associadas ao achatamento (ou aplainamento) dos cálices subjacentes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As alterações observadas microscopicamente são muito inespecíficas e semelhantes às outras disfunções tubulointersticiais crônicas, como a nefropatia induzida por analgésicos. O parênquima apresenta as seguintes características:

- Fibrose intersticial irregular e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e, ocasionalmente, neutrófilos.
- Dilatação ou contração dos túbulos, com atrofia do epitélio de revestimento. A maioria dos túbulos dilatados contém material rosa a azul, com aspecto vítreo e PAS positivo, conhecidos como *cilindros coloidais*, que exibem aparência de tecido tireoidiano, por isso o termo descritivo *tireoidização*. Geralmente são observados neutrófilos nos túbulos.
- Infiltração por células inflamatórias crônicas e fibrose envolvendo a mucosa e a parede dos cálices.
- Arteriolosclerose pode ser causada pela hipertensão associada.
- Glomerulosclerose, que muitas vezes se desenvolve como um processo secundário causado pela perda de néfrons (má adaptação discutida anteriormente).

Características Clínicas

Muitas pessoas com pielonefrite crônica procuram auxílio médico relativamente tarde em relação à evolução da doença, principalmente devido ao início gradual da insuficiência renal ou porque os sinais de doença renal são detectados em exames laboratoriais de rotina. Em outros casos, a doença renal é notada a partir do desenvolvimento da hipertensão. A imagem radiológica é característica: os rins afetados estão assimetricamente contraídos, apresentando apagamento e deformidade do sistema de cálices (caliectasia). A presença ou ausência de bacteriúria não auxilia no diagnóstico e sua ausência certamente não deve descartar a pielonefrite crônica. Se a doença for bilateral e progressiva, a disfunção tubular leva à incapacidade de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

concentrar a urina (*hipostenúria*), manifestada por poliúria e noctúria.

Como descrito anteriormente, algumas pessoas com pielonefrite crônica ou nefropatia de refluxo podem desenvolver secundariamente glomeruloesclerose associada a proteinúria e, eventualmente, todas essas lesões podem contribuir para a doença renal crônica progressiva.

Nefrite Tubulointersticial Induzida por Fármacos

A nefrite intersticial aguda induzida por fármacos ocorre como uma reação adversa a qualquer um de um número cada vez maior de fármacos. Essa doença está associada mais frequentemente às penicilinas (meticilina, ampicilina), outros antibióticos (rinfamicina), diuréticos (furosemidas), inibidores de bomba de prótons (omeprazol), agentes inflamatórios não esteroidais e vários outros fármacos (fenindiona, cimetidina, inibidores de ponto de checagem imunológicos).

Patogenia

Muitas características da doença sugerem um mecanismo imune. Evidências clínicas de hipersensibilidade incluem período de latência entre a exposição ao fármaco e desenvolvimento de lesões, eosinofilia e exantema, a natureza idiossincrásica da reação aos fármacos (i.e., a falta de dose-dependência) e a recorrência da hipersensibilidade após exposição ao mesmo fármaco ou outros com estrutura semelhante. Os níveis de IgE sérica podem estar aumentados em alguns pacientes, sugerindo hipersensibilidade imediata (tipo I). Em outros casos, a natureza do infiltrado inflamatório e a presença de testes cutâneos positivos para fármacos sugerem reação de hipersensibilidade mediada por células T (tipo IV).

A sequência mais provável de eventos patogênicos é que os fármacos agem como haptenos que, durante a secreção pelos túbulos, ligam-se covalentemente aos componentes citoplasmáticos ou extracelulares das células tubulares e se tornam imunogênicos. A lesão tubulointersticial resultante é causada por reações imunes mediadas por células T ou IgE contra as células tubulares ou suas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

membranas basais.

Morfologia

As anormalidades na nefrite aguda induzida por fármacos estão no interstício, que exibe pronunciado edema e infiltração de células mononucleares, principalmente linfócitos e macrófagos (Fig. 14.15). Eosinófilos e neutrófilos podem estar presentes, geralmente em grande número. No caso de alguns fármacos (p. ex., meticilina, tiazidas, rifampicina), a reação mediada pelas células T pode dar origem a granulomas intersticiais não necrosantes com células gigantes. Os glomérulos se apresentam normais, exceto em alguns casos, ocasionados por agentes anti-inflamatórios não esteroidais, em que a reação de hipersensibilidade também leva à destruição dos pedicelos dos podócitos e síndrome nefrótica.

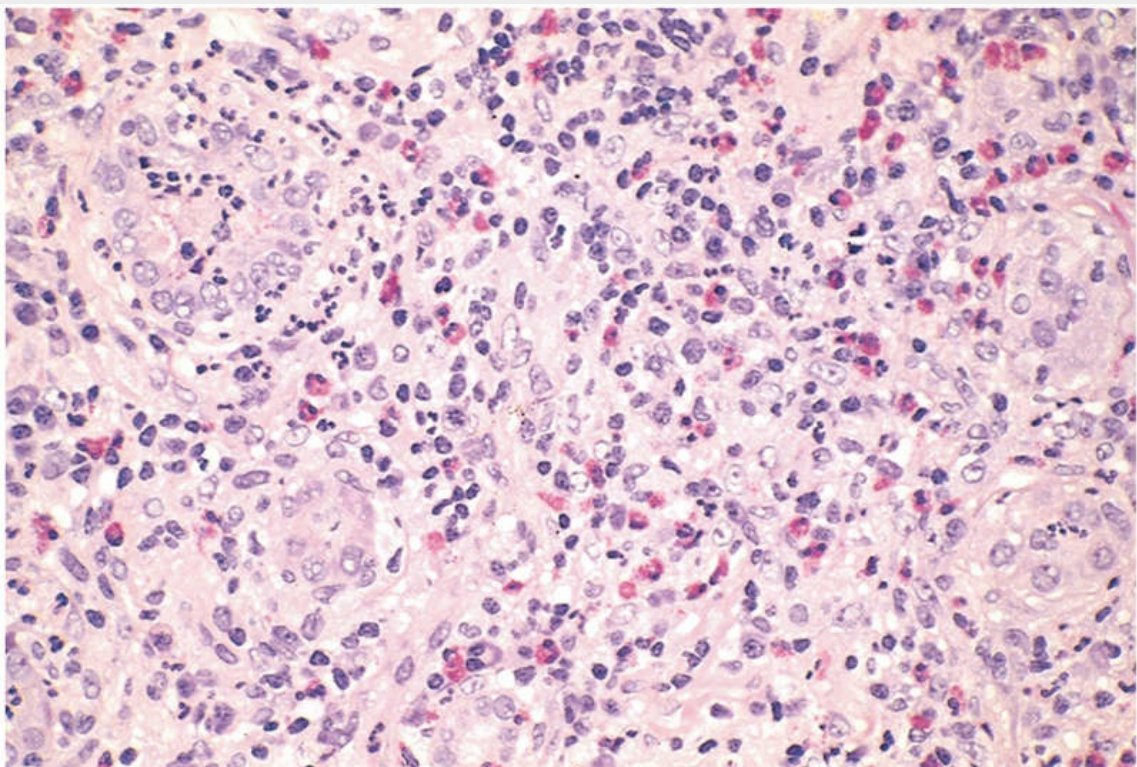



FIGURA 14.15 Nefrite intersticial induzida por fármaco, com evidente infiltrado eosinofílico e mononuclear. (Cortesia do Dr. H. Rennke,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Características Clínicas

A doença inicia-se cerca de 15 dias (em média, entre 2 e 40 dias) após a exposição ao fármaco, sendo caracterizada por *febre*, *eosinofilia* (que pode ser transitória), *exantema* (cerca de 25% dos pacientes) e *anormalidades renais*. Achados do sistema urinário incluem hematúria, mínima ou nenhuma proteinúria e leucocitúria (algumas vezes incluindo eosinofilia). Há ocorrência de aumento da creatinina sérica ou danos agudos ao rim com oligúria em cerca de 50% dos casos, particularmente em pacientes idosos. O reconhecimento clínico das lesões renais induzidas por fármacos é imprescindível porque, a partir da retirada dos fármacos agressores, ocorre a recuperação, entretanto, pode levar meses para a função renal voltar ao normal.

Resumo

Nefrite tubulointersticial

- A nefrite tubulointersticial consiste em uma doença inflamatória que envolve principalmente os túbulos renais e o interstício.
- A *pielonefrite aguda* é decorrente, predominantemente, de uma infecção bacteriana causada tanto por uma infecção ascendente resultante de refluxo, ou outras anormalidades do trato urinário, e ainda menos comumente por disseminação hematogênica de bactérias; é caracterizada por formação de abscessos renais, algumas vezes com necrose papilar.
- A *pielonefrite crônica* geralmente está associada à obstrução ou refluxo urinário; resultando em cicatrizes no sistema pielocalicial e interstício do rim envolvido com progressão gradual para doença renal crônica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A *nefrite intersticial induzida por fármacos* é uma reação imune aos fármacos mediada por IgE e células T; caracteriza-se por inflamação intersticial, geralmente com a presença de grande quantidade de eosinófilos e edema.

Lesão/Necrose Tubular Aguda

A lesão tubular aguda (LTA) é uma manifestação clinicopatológica caracterizada morfologicamente por lesão às células do epitélio tubular e pelo declínio agudo da função renal, frequentemente associada à presença de cilindros granulares e células tubulares na urina. Os médicos usam o termo *necrose tubular aguda*, mas a necrose franca raramente é observada em uma biópsia renal, de modo que os patologistas preferem o termo *lesão tubular aguda*. A gama de alterações, amplamente denominada *lesão renal aguda*, manifesta-se clinicamente pela diminuição da TFG e elevação concomitante da creatinina sérica. A LTA é a causa mais comum de lesão renal aguda e pode produzir oligúria (definida como produção de urina <400 mL/dia).

Existem duas formas de LTA que diferem nas causas subjacentes.

- A *LTA isquêmica* é, na maioria das vezes, o resultado de um período de fluxo sanguíneo inadequado para todos ou alguns órgãos periféricos, como os rins, às vezes em situações de hipotensão evidente e choque. Isso pode ser causado por várias condições, incluindo trauma grave, perda de sangue, pancreatite aguda e septicemia. A isquemia nos túbulos também pode ser causada pela diminuição do fluxo sanguíneo intrarrenal, como na poliangeíte microscópica, hipertensão maligna e microangiopatias trombóticas. Transfusões de sangue incompatíveis e outras crises hemolíticas, bem como mioglobinúria, também produzem um quadro clínico que se assemelha ao da LTA isquêmica.
- *LTA nefrotóxica* é causada por vários tipos de substâncias

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tóxicas, incluindo metais pesados (p. ex., mercúrio); solventes orgânicos (p. ex., tetracloreto de carbono); e vários fármacos/drogas, como gentamicina e outros antibióticos, e agentes de contraste radiográficos.

Patogenia

As células epiteliais tubulares proximais são particularmente sensíveis à hipoxemia e também são vulneráveis a toxinas (Fig. 14.16). Vários fatores predispõem essas células a lesões tóxicas e isquêmicas, incluindo concentrações intracelulares elevadas de várias moléculas que são reabsorvidas ou secretadas pelo túbulo proximal; exposição a concentrações elevadas de solutos luminais que são concentrados pela reabsorção de água a partir do filtrado glomerular; e uma elevada taxa de consumo de oxigênio, que é preciso para gerar o ATP necessário para as funções de transporte e reabsorção.

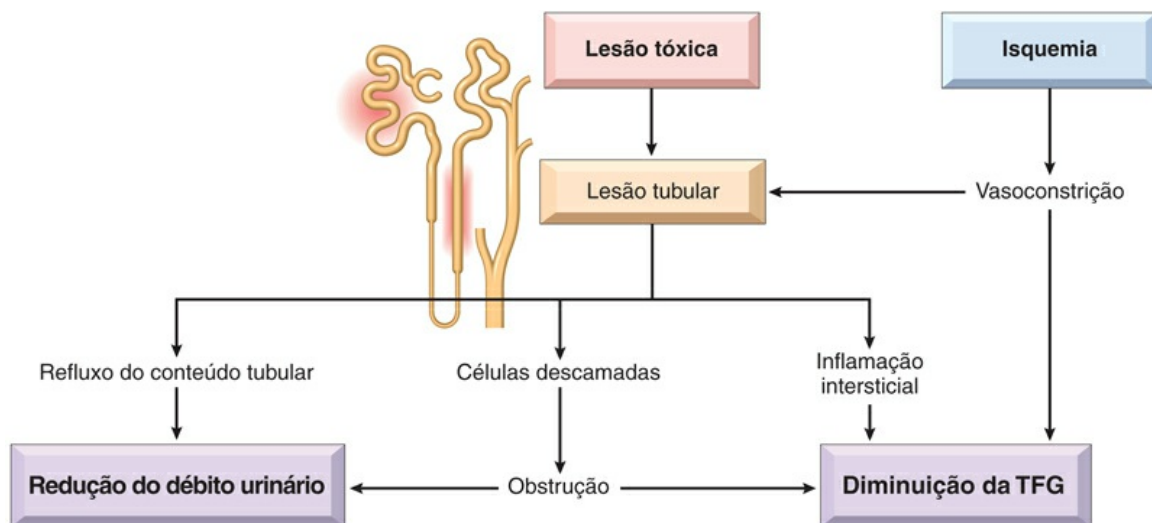



FIGURA 14.16 Sequência postulada na lesão tubular isquêmica ou tóxica.

A *isquemia* causa numerosas alterações estruturais nas células epiteliais. A perda da polaridade celular é um evento inicial reversível causado pela isquemia. Ele leva à redistribuição de proteínas da membrana (p. ex., Na^+, K^+-ATPase) da superfície basolateral para a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

superfície luminal das células tubulares, o que causa a diminuição da reabsorção de sódio pelos túbulos proximais e, consequentemente, aumento de fornecimento de sódio para os túbulos distais. Estes últimos, por meio de um mecanismo de *feedback* tubuloglomerular, contribuem para a vasoconstricção arteriolar aferente e diminuição da TFG, agravando ainda mais a perfusão (discutida adiante). A lesão às células epiteliais provoca desprendimento das células danificadas das membranas basais, e sua excreção na urina. Se debris tubulares suficientes se acumularem, eles podem bloquear o fluxo urinário (obstrução por cilindros), aumentando a pressão intratubular e, assim, exacerbando o declínio da TFG. Além disso, o líquido dos túbulos danificados pode vazar para o interstício, resultando na diminuição da produção de urina, aumento da pressão intersticial e colapso dos túbulos. Células tubulares isquêmicas também expressam quiomicinas, citocinas e moléculas de adesão, como a selectina P, que recruta leucócitos (inflamação intersticial) e podem participar de lesões teciduais. As células tubulares necróticas também podem desencadear uma reação inflamatória que contribui para a lesão tubular e alterações funcionais.

A lesão tubular é exacerbada por alterações hemodinâmicas graves que causam redução da TFG. A principal é a *vasoconstrição intrarrenal*, que resulta tanto na redução do fluxo plasmático glomerular como na diminuição do fornecimento de oxigênio aos túbulos na medula externa (alça ascendente espessa e segmento reto do túbulo proximal) (Fig. 14.16). Embora uma série de vias vasoconstritoras tenha sido associada a esse fenômeno (p. ex., renina-angiotensina, tromboxano A_2, atividade nervosa simpática), acredita-se que essa vasoconstrição seja mediada por lesões endoteliais subletais, desencadeando aumento da liberação do vasoconstritor endotelina e diminuição na produção de vasodilatadores, como óxido nítrico e prostaglandinas. Finalmente, algumas evidências apontam para o efeito direto da isquemia e de toxinas no glomérulo, causando redução eficaz na superfície de filtração glomerular.

A área de necrose tubular e a manutenção da integridade da membrana basal ao longo de muitos segmentos permitem o reparo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dos focos lesados e a recuperação da função se a causa precipitante for removida. Este reparo depende da capacidade de as células epiteliais lesionadas voltarem a proliferar e se diferenciar.

Morfologia

A **LTA isquêmica** é caracterizada por lesões nas porções retas do túbulo proximal e nas alças ascendentes espessas, entretanto nenhum segmento dos túbulos proximais ou distais é poupado. Existe sempre uma variedade de **lesões tubulares**, incluindo atenuação da "borda em escova" tubular proximal, bolhas da "borda em escova", vacuolização das células e destacamento das células tubulares da membrana basal subjacente com presença de células na urina (Fig. 14.17). Um achado adicional interessante é a presença de cilindros de proteína nos túbulos distais e ductos coletores, que consiste na proteína de Tamm-Horsfall (normalmente secretada pelo epitélio tubular) juntamente com hemoglobina e outras proteínas plasmáticas. Quando lesões por esmagamento produzem LTA, os cilindros também contêm mioglobina. O interstício geralmente apresenta edema generalizado juntamente com infiltrado inflamatório discreto composto por leucócitos polimorfonucleares, linfócitos e plasmócitos. O quadro histopatológico na **LTA tóxica** é basicamente similar, com algumas diferenças. A necrose evidente é mais proeminente no túbulo proximal em comparação com a LTA isquêmica, e a membrana basal dos túbulos geralmente é poupada.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

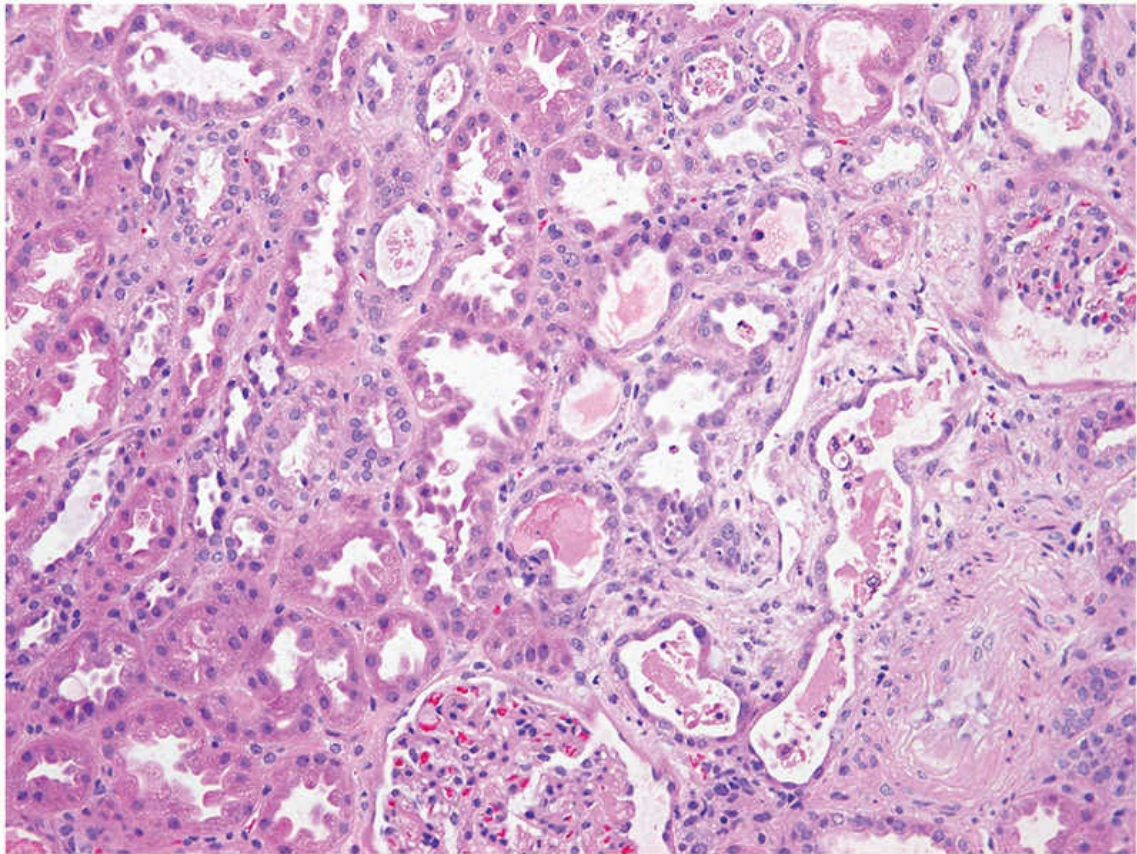



FIGURA 14.17 Lesão aguda das células epiteliais tubulares com formação de bolhas no pólo luminal, destacamento de células tubulares da membrana basal subjacente e cilindros granulares.

Se o paciente sobreviver, a regeneração se inicia na forma de um epitélio cuboidal baixo e ampla atividade mitótica das células epiteliais tubulares sobreviventes. Em alguns casos, por razões que não são totalmente claras, a lesão renal aguda, com lesão tubular subjacente como causa, pode resultar em atrofia tubular e fibrose intersticial, em vez de reparo.

Características Clínicas

A evolução clínica da LTA isquêmica é inicialmente incitada por eventos médicos, cirúrgicos e obstétricos. Os pacientes afetados geralmente apresentam manifestações ligadas a lesões renais agudas, incluindo *oligúria e redução da taxa de filtração glomerular*. No entanto, nem todos os pacientes manifestam oligúria; tanto as formas anúricas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

quanto as não oligúricas são observadas. O quadro clínico é dominado por anormalidades eletrolíticas, acidose e sinais e sintomas de uremia e sobrecarga de fluido. Dependendo da gravidade e da natureza das lesões subjacentes e das condições de comorbidade, o prognóstico é variável. Na ausência de tratamento de suporte e diálise, os pacientes podem falecer. Quando a causa de lesão renal aguda é a LTA, a regeneração tubular pode levar a uma melhora clínica gradual. Com os cuidados de suporte, pacientes que não foram a óbito por problemas subjacentes apresentarão boa chance de recuperação da função renal, mas um episódio de LTA grave também pode resultar em doença renal crônica. No caso de pacientes que apresentavam doença renal preexistente, a recuperação completa é incerta e a progressão para a doença renal de estágio terminal infelizmente é comum.

Resumo

Lesões tubulares agudas

- A LTA é a causa mais comum de doença renal aguda; suas manifestações clínicas se caracterizam por anormalidades eletrolíticas, acidose, uremia e sinais de sobrecarga de fluido, frequentemente associados à oligúria.
- A LTA é causada por lesões isquêmicas e tóxicas nos túbulos renais, e está associada à vasoconstrição renal, que resulta em redução da taxa de filtração glomerular e diminuição do aporte de oxigênio e nutrientes para as células epiteliais tubulares.
- A LTA caracteriza-se morfologicamente por lesões ou necrose dos segmentos tubulares (geralmente túbulos proximais), cilindros proteicos nos túbulos distais e edema intersticial.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças envolvendo vasos sanguíneos

Quase todas as doenças renais envolvem os vasos sanguíneos, ainda que secundariamente. Doenças vasculares sistêmicas, como várias formas de vasculite, também envolvem os vasos sanguíneos renais e, geralmente, os efeitos sobre a função renal são clinicamente importantes (Cap. 10). Por outro lado, o rim está intimamente envolvido na patogenia tanto da hipertensão essencial quanto da secundária. Esta seção trata das lesões renais associadas à hipertensão.

Nefrosclerose

***Nefroesclerose* refere-se à esclerose de pequenas artérias renais e arteríolas que estão fortemente associadas à hipertensão.** As alterações morfológicas características das pequenas arteríolas são chamadas *arteriolosclerose hialina*, enquanto as artérias apresentam espessamento fibroso da íntima e medial, muitas vezes resultando em estreitamento luminal. As alterações vasculares causam isquemia, o que leva a várias combinações de fibrose intersticial, atrofia tubular e glomerulosclerose global focal. Alguns níveis de arteriosclerose, embora leves, são observados na necrópsia de muitos pacientes acima dos 60 anos. A frequência e a gravidade das lesões aumentam em qualquer idade quando a hipertensão ou o diabetes está presente. Vale ressaltar que muitas doenças renais causam hipertensão, que, por sua vez, está associada à nefroesclerose. Assim, esta lesão renal muitas vezes se sobrepõe a outras doenças renais primárias.

Patogenia

As lesões arteriais associadas à hipertensão são resultado principalmente de disfunção endotelial e ativação plaquetária (Cap. 10). Dois processos participam das lesões arteriais de nefroesclerose:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Espessamento da camada média e íntima, como resposta às alterações hemodinâmicas, envelhecimento, defeitos genéticos ou alguma combinação destes.
- Hialinização das paredes arteriolares, causada pelo extravasamento das proteínas plasmáticas através do endotélio lesionado e pelo aumento da deposição da matriz da membrana basal.

Morfologia

Macroscopicamente, os rins estão **simetricamente atrofiados**. Em geral, a superfície renal apresenta granularidade difusa e fina que se assemelha ao couro granuloso. Microscopicamente, a alteração mais proeminente é o espessamento hialino das paredes das pequenas artérias, conhecido como **arteriolosclerose hialina**. Ela apresenta-se como um espessamento homogêneo, hialino-róseo, à custa do lúmen dos vasos, com perda do detalhamento celular subjacente (Fig. 14.18). O estreitamento do lúmen resulta em diminuição acentuada do fluxo sanguíneo através dos vasos afetados, com consequente isquemia e atrofia renal. Em casos avançados de nefroesclerose arteriolar, os tufos glomerulares podem sofrer esclerose. A atrofia tubular difusa e a fibrose intersticial estão presentes, mas infiltrado inflamatório está ausente ou é escasso. Os vasos sanguíneos maiores (interlobar e artérias arqueadas) exibem espessamento da íntima com replicação da lâmina elástica interna juntamente com espessamento fibroso da camada média (**hiperplasia fibroelástica**).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

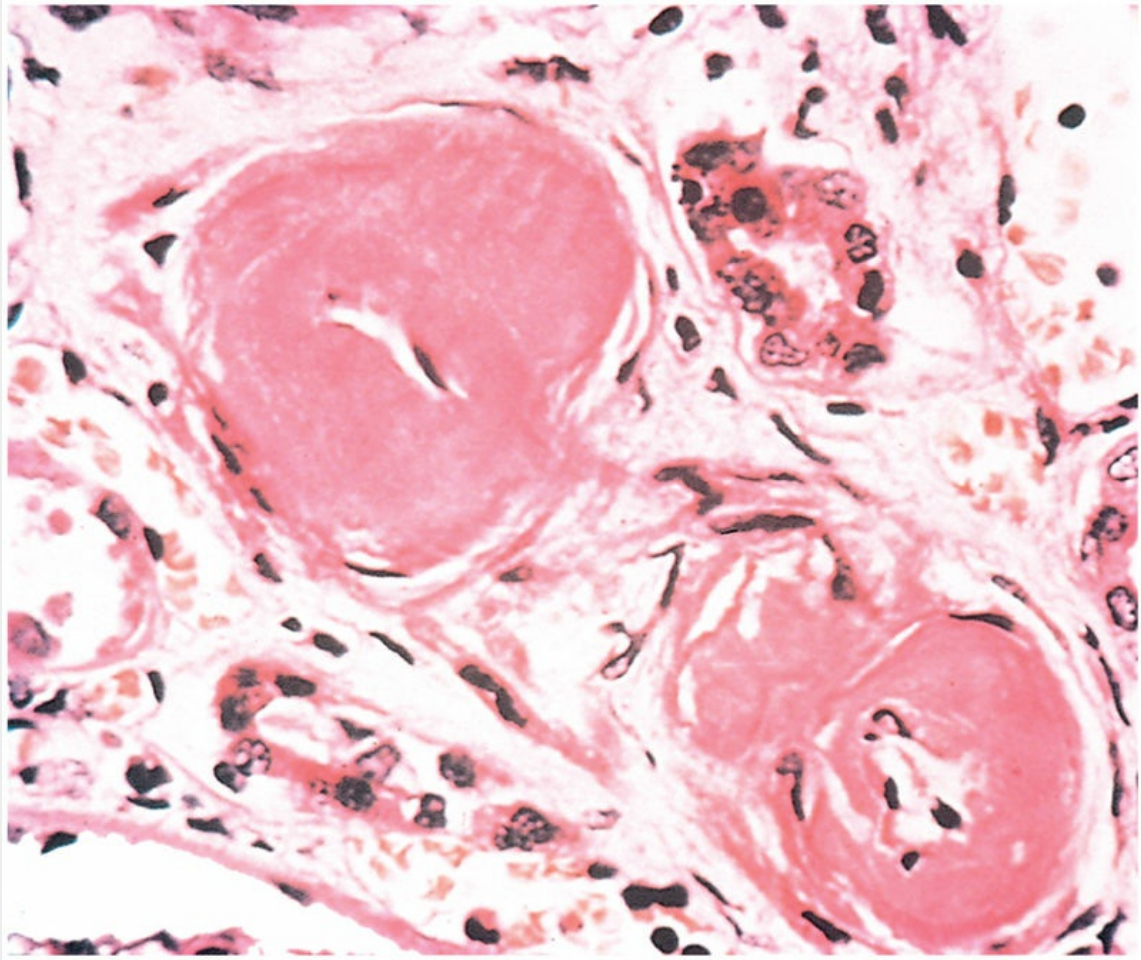



FIGURA 14.18 Nefroesclerose benigna. Em grande aumento, duas arteríolas com deposição de substância hialina, mostrando acentuado espessamento das paredes e estreitamento do lúmen. (Cortesia do Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

Características Clínicas

Essa lesão renal isolada raramente causa danos graves ao rim, exceto em alguns grupos de pacientes com suscetibilidade genética, como os afro-americanos, podendo levar a uremia e morte. No entanto, todos os pacientes com essa lesão geralmente apresentam algum comprometimento funcional, como a perda da capacidade de concentração ou diminuição variável da filtração glomerular. Um achado frequente é a proteinúria discreta.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Hipertensão Maligna

A *hipertensão maligna* é definida como a pressão sanguínea geralmente mais elevada do que 200/120 mmHg e, nos Estados Unidos, é menos comum do que a hipertensão essencial e ocorre em cerca de 5% dos pacientes hipertensos. Pode se manifestar *de novo* (ou seja, sem hipertensão preexistente), ou surgir de maneira súbita em indivíduos que apresentam hipertensão discreta. A prevalência da hipertensão maligna é maior nos países em desenvolvimento. A doença pode apresentar lesão renal aguda grave e insuficiência renal. As alterações renais estão restritas à vasculatura e podem incluir microangiopatia trombótica.

Patogenia

As alterações renais estão relacionadas com a hipertensão e as reações associadas a ela.

- Lesão resultante de hipertensão prolongada provoca aumento da permeabilidade dos vasos ao fibrinogênio e outras proteínas plasmáticas, lesão endotelial e deposição de plaquetas. Isso leva ao aparecimento de *necrose fibrinoide* das arteríolas e pequenas artérias, além de trombose intravascular.
- Fatores mitogênicos das plaquetas (p. ex., fatores de crescimento derivados das plaquetas) e do plasma causam hiperplasia da íntima dos vasos, o que resulta em *arteriosclerose hiperplásica*. Devido ao estreitamento luminal, os rins tornam-se marcadamente isquêmicos, o que leva a uma elevação adicional da pressão sanguínea através do sistema renina-angiotensina.

Morfologia

O rim pode apresentar tamanho normal ou ligeiramente diminuído, dependendo da duração e da gravidade da doença hipertensiva. **Pequenas petéquias hemorrágicas** salpicadas podem aparecer na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

superfície cortical, consequentes à ruptura das arteríolas ou capilares glomerulares, dando ao rim uma **aparência peculiar de “picadas de pulga”.**

As alterações microscópicas refletem os eventos patogenéticos descritos anteriormente. Danos aos pequenos vasos são manifestados por **necrose fibrinoide** das arteríolas (Fig. 14.19A). As paredes dos vasos exibem uma aparência homogênea, granular e eosinofílica, que mascara os detalhes. Nas artérias interlobulares e arteríolas maiores, a proliferação das células da íntima após lesão aguda produz aparência de *casca de cebola* (Fig. 14.19B). Esse nome deriva-se do arranjo concêntrico das células, que se acredita ter origem no músculo liso da camada íntima, porém essa suposição não foi totalmente estabelecida. Essa lesão, chamada **arteriolosclerose hiperplásica**, causa estreitamento evidente das arteríolas e pequenas artérias até a sua total obliteração. A necrose pode envolver o glomérulo, com microtrombos dentro do mesmo, assim como arteríolas necróticas. Lesões similares são observadas em indivíduos com microangiopatia trombótica aguda (discutida posteriormente) e em pacientes com crise renal esclerodérmica.

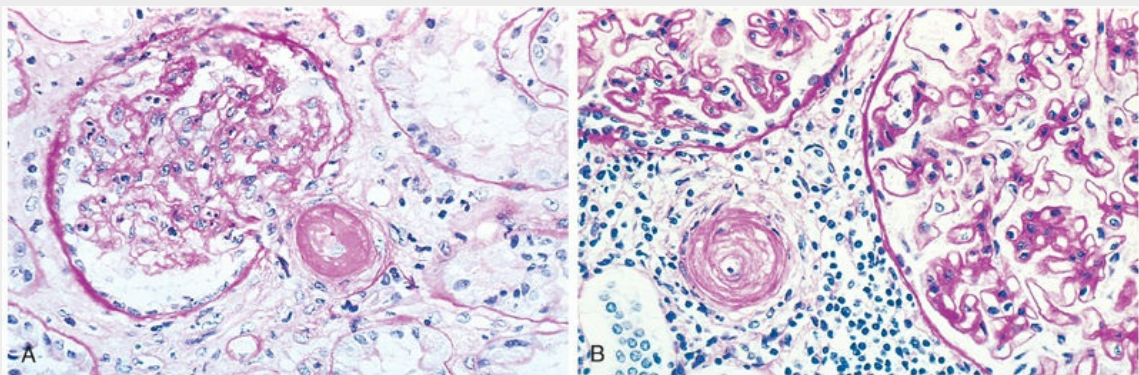



FIGURA 14.19 Hipertensão maligna. (A) Necrose fibrinoide da arteríola aferente (coloração por ácido periódico de Schiff). (B) Arteriolosclerose hiperplásica (lesão em casca de cebola). (Cortesia do Dr. H. Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women’ s Hospital, Boston, Massachusetts.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

A síndrome completa da hipertensão maligna é caracterizada por papiledema, encefalopatia, anormalidades cardiovasculares e insuficiência renal

Mais comumente, os sintomas iniciais estão relacionados com o *aumento da pressão intracraniana*, incluindo cefaleia, náusea, vômitos e problemas visuais, particularmente com o desenvolvimento de escotomas, ou "manchas" nos olhos. No início do aumento rápido da pressão sanguínea, nota-se proteinúria acentuada e, microscopicamente, às vezes até macroscopicamente, hematúria sem alteração significativa da função renal. Entretanto, logo se desenvolve a *lesão renal aguda*. A síndrome representa uma emergência médica verdadeira, que requer rápida e agressiva terapia com anti-hipertensivos antes do desenvolvimento de lesões renais irreversíveis. Cerca de 50% dos pacientes sobrevivem no mínimo 5 anos; 90% das mortes são causadas pela uremia e outras 10% por hemorragia cerebral ou insuficiência cardíaca.

Microangiopatias Trombóticas

Como descrito no Capítulo 10, o nome *microangiopatia trombótica (MAT)* se refere às lesões observadas em várias síndromes clínicas, caracterizadas por *trombose microvascular acompanhada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia* e, em alguns casos, *insuficiência renal*. As formas primárias de MAT incluem aquelas com uma etiologia conhecida, enquanto as formas secundárias desenvolvem-se como pano de fundo de outras doenças ou condições sem etiologia bem definida. As formas primárias comuns de MAT incluem *síndrome urêmica hemolítica mediada por toxina de Shiga (SUH); SUH atípica,* também chamada MAT mediada por complemento, porque a ativação excessiva do complemento é um importante mecanismo patogênico; *púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)*; e algumas das *MAT mediadas por fármacos*. A hipertensão maligna e a MAT associada à esclerodermia representam exemplos das formas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

secundárias.

Patogenia

Os principais fatores patogênicos nas microangiopatias trombóticas são a lesão das células endoteliais e a ativação e a agregação de plaquetas. Elas podem ser causadas por diversas agressões, incluindo toxinas externas, fármacos/drogas, autoanticorpos e mutações hereditárias, que podem levar a tromboses de pequenos vasos, nos capilares e arteríolas em vários órgãos. O comprometimento vascular resulta em lesão isquêmica e disfunção de órgãos. Os achados laboratoriais clássicos da microangiopatia trombótica são a trombocitopenia causada pelo consumo excessivo de plaquetas e a anemia hemolítica microangiopática por lesão mecânica (cisalhamento) dos eritrócitos à medida que passam por canais vasculares estreitados pelos trombos. Nas formas primárias de microangiopatias trombóticas, a etiologia está bem definida (Tabela 14.4), enquanto as formas secundárias estão associadas a várias condições e doenças subjacentes, como hipertensão maligna, esclerodermia, gravidez, quimioterapia, anticorpos antifosfolipídios e rejeição de transplante, com etiologia e patogenia bem menos definidas. Apenas as três principais formas de microangiopatias trombóticas primárias são suficientemente comuns para merecer discussão.

- *SHU mediada pela Shigatoxina*. Em 75% dos casos ocorre infecção intestinal por *E. coli* produtora de toxina Shiga, como ocorre em epidemias causadas por ingestão de carne moída contaminada (p. ex., em hambúrgueres) e em infecções por *Shigella dysenteriae* tipo 1. A patogenia dessa síndrome está relacionada com os efeitos da Shiga-toxina. A base para a formação de trombos em pequenos vasos, particularmente nos rins, é complexa, mas a maioria dos estudos sugere que o dano endotelial tem papel central. As células endoteliais glomerulares renais são vulneráveis porque expressam o receptor de membrana para Shiga-toxina. Em doses baixas, a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

toxina ativa as células endoteliais, levando à adesão dos leucócitos, produção aumentada de endotelina e diminuição da produção de óxido nítrico (ambos favorecem a vasoconstrição), bem como outras alterações que podem promover a adesão e ativação de plaquetas. Em doses elevadas, a toxina provoca a morte da célula endotelial. Todas estas alterações podem contribuir para a formação de trombos, que tendem a ser mais proeminentes nos capilares glomerulares, arteríolas aferentes e artérias interlobulares.

- Uma *SHU atípica* é causada por anormalidades adquiridas ou hereditárias de fatores que atenuam a ativação do complemento pela via alternativa. Sua ausência leva à ativação excessiva do complemento, com lesões microvasculares e trombose microvascular. O complexo de ataque à membrana C5-9 parece ter um papel central, uma vez que um anticorpo terapêutico que inibe este complexo desativa o consumo de plaquetas e melhora a função renal. Curiosamente, anormalidades da via alternativa de ativação do complemento também podem levar à glomerulonefrite por C3 e à doença do depósito denso, conforme discutido anteriormente.
- A *PTT* é causada por deficiências adquiridas ou hereditárias em ADAMTS13 (desintegrina e metaloprotease com motivos tipo trombospondina), uma protease plasmática que cliva os multímeros do fator de von Willebrand (vWF) em tamanhos menores. Os defeitos adquiridos em ADAMTS13 são causados por autoanticorpos inibitórios dirigidos contra ADAMTS13, enquanto as deficiências hereditárias resultam de mutações no gene *ADAMTS13*. As deficiências de ADAMTS13 resultam na formação de grandes multímeros de vWF que ativam as plaquetas espontaneamente, levando à agregação plaquetária e trombose em múltiplos órgãos, incluindo o rim.

Tabela 14.4

Classificação Etiológica das Principais Formas de Microangiopatia Trombótica Primária

******ebook converter DEMO Watermarks*******

	Formas	Etiologia
SUH mediada por Shiga-toxina	Adquirida	Toxina Shiga produzida por *E. coli* e *Shigella dysenteriae* sorotipo 1
SUH atípica (MAT mediada por complemento)	Hereditária	Desregulação do complemento devido a anormalidades genéticas (relativamente comum)
	Adquirida	Desregulação adquirida do complemento devido a autoanticorpos (rara)
PTT	Hereditária	Deficiência genética de ADAMTS13 (rara)
	Adquirida	Deficiência de ADAMTS13 devido a autoanticorpos (relativamente comum)

ADAMTS13, protease de clivagem do Fator de von Willebrand; *SUH*, síndrome urêmica hemolítica; *MAT*, microangiopatia trombótica; *PTT*, púrpura trombocitopênica trombótica.

Morfologia

As lesões morfológicas são muito semelhantes em todas as formas de MAT, independentemente da etiologia. Trombos são observados em capilares glomerulares e também nas arteríolas e às vezes nas artérias maiores em casos mais graves. Alterações glomerulares adicionais resultantes de lesão endotelial incluem alargamento do espaço subendotelial, duplicação ou divisão da MBG e lise de células mesangiais. A necrose cortical também pode ocorrer em casos graves. Se a MAT persistir, podem se desenvolver cicatrizes nos glomérulos. Com exceção de quantidades variáveis de fibrinogênio nos glomérulos e arteríolas, os estudos de imunofluorescência são tipicamente negativos.

Características Clínicas

A evolução clínica varia de acordo com a etiologia e a gravidade das alterações morfológicas. Alterações vasculares mais graves são geralmente associadas a um resultado menos favorável.

O SHU associado à Shiga-toxina caracteriza-se pelo início súbito, geralmente após um episódio prodrômico gastrointestinal ou semelhante a gripe, de manifestações hemorrágicas (especialmente hematêmese e melena), oligúria grave, hematúria, anemia hemolítica microangiopática e alterações neurológicas proeminentes (em alguns

******ebook converter DEMO Watermarks*******

indivíduos). *Esta doença é uma das principais causas de lesão renal aguda em crianças*. Se a lesão renal aguda for tratada adequadamente com diálise, a maioria dos pacientes se recupera em questão de semanas. O prognóstico a longo prazo (mais de 15 a 25 anos), no entanto, não é uniformemente favorável, cerca de 25% das crianças afetadas eventualmente desenvolvem insuficiência renal.

O início da SHU atípica é geralmente súbito, sem diarreia prodrômica. O resultado é significativamente pior do que o da SHU mediada por Shiga-toxina. A proporção de casos-fatalidade é de aproximadamente 20%, e apenas 60% a 70% dos pacientes recuperam a função renal. A plasmaférese pode ser utilizada para restaurar temporariamente os fatores em falta (naqueles com doença hereditária) ou remover anticorpos patogênicos. Como a maioria dos fatores do complemento é produzida no fígado, o transplante hepático pode ser curativo. Mais recentemente, demonstrou-se que os anticorpos inibidores de complexo de ataque à membrana são eficazes na redução da trombose e na melhoria da função renal e, atualmente, são considerados tratamentos de primeira escolha nas formas de SHU "mediada por complemento".

O início típico da PTT também é repentino, com envolvimento predominante do sistema nervoso central; e os rins em geral são menos envolvidos do que na SHU por Shiga-toxina e na SHU atípica. Sem tratamento, a PTT normalmente evolui para óbito, com taxas de sobrevivência de aproximadamente 10%. Com o surgimento da plasmaférese que substitui ADAMTS13, o prognóstico melhorou drasticamente. Nos pacientes que sobrevivem, as anomalias renais residuais são raras.

Resumo

Doenças renais vasculares

- *Nefroesclerose arteriolar*: Doença progressiva, na qual ocorrem danos renais crônicos associados à hipertensão. Apresenta

******ebook converter DEMO Watermarks*******

características como arteriosclerose hialina e estreitamento do lúmen vascular com atrofia cortical resultante.

- *Hipertensão maligna*: Lesão renal aguda associada à grave elevação da pressão sanguínea. As artérias e arteríolas apresentam necrose fibrinoide e hiperplasia das células musculares lisas e hemorragias petequiais na superfície cortical dos rins.
- *Microangiopatias trombóticas*: Desordens caracterizadas por trombos de fibrina no glomérulo e pequenos vasos, resultando em lesão renal aguda. A SHU infantil é geralmente causada por lesões endoteliais devido à toxina produzida por *E. coli*; a PTT geralmente é causada por defeitos nos fatores de von Willebrand, levando à trombose excessiva, com consumo de plaquetas. A causa mais comum de SHU atípica é a lesão endotelial mediada pelo complemento devido à desregulação do complemento.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença renal crônica

A doença renal crônica é um termo amplo que descreve a via comum final da perda progressiva de néfrons resultante de qualquer tipo de doença renal. Alterações na função dos néfrons remanescentes, inicialmente intactos, são progressivamente deletérias e podem causar fibroses posteriores. Esses eventos resultam em estágio renal final, em que os glomérulos, túbulos, interstício e vasos apresentam-se esclerosados, independentemente do local anatômico da lesão primária. Se a disfunção não for tratada, com diálise ou transplante, pode ocorrer morte por uremia, distúrbios eletrolíticos ou outras complicações da doença renal terminal.

Patogenia

À medida que o dano renal progressivo destrói mais e mais néfrons, os mecanismos de adaptação são iniciados para tentar manter a função renal. Entre tais mecanismos adaptativos, a hiperfiltração glomerular tende a compensar a diminuição da taxa de filtração glomerular resultante da perda de néfrons. Um aumento na taxa de excreção de solutos pelos néfrons através do aumento das concentrações plasmáticas (de creatinina), diminuição da reabsorção tubular (sódio, fosfato e cálcio) ou aumento da secreção tubular (para íons de hidrogênio e potássio) ajuda a manter a homeostase até os estágios finais da doença renal crônica. A taxa de declínio funcional varia com base na doença original; no entanto, a função renal deteriora-se progressivamente mesmo quando o distúrbio original é controlado. A hipertensão descontrolada, independentemente da etiologia, resulta em um declínio funcional renal mais acelerado.

Morfologia

Classicamente, os rins estão **simetricamente contraídos** e sua superfície se apresenta vermelho-acastanhada e difusamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

granular quando disfunções subjacentes afetam os vasos sanguíneos ou glomérulos. Rins acometidos pela pielonefrite crônica apresentam-se tipicamente desiguais e com áreas cicatriciais profundas. Microscopicamente, a característica comum a todos os casos é a presença de cicatrizes avançadas no glomérulo, às vezes levando ao ponto de completa esclerose (Fig. 14.20). Essa **obliteração do glomérulo** é o ponto final de muitas doenças, entretanto, é impossível afirmar em tais rins a natureza da lesão inicial. Há também marcada **fibrose intersticial**, associada a atrofia e perda de muitos túbulos do córtex, com diminuição de porções da rede capilar peritubular. As pequenas e médias artérias frequentemente apresentam paredes espessas, com lúmen estreito, secundárias à hipertensão. Infiltrados linfocitários (raramente com plasmócitos) estão presentes no tecido intersticial fibrótico. À medida que o dano progride para todas as estruturas, pode ser difícil afirmar se a lesão primária foi glomerular, vascular, tubular ou intersticial. Esses rins marcadamente danificados são designados como **rins em fase terminal**.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

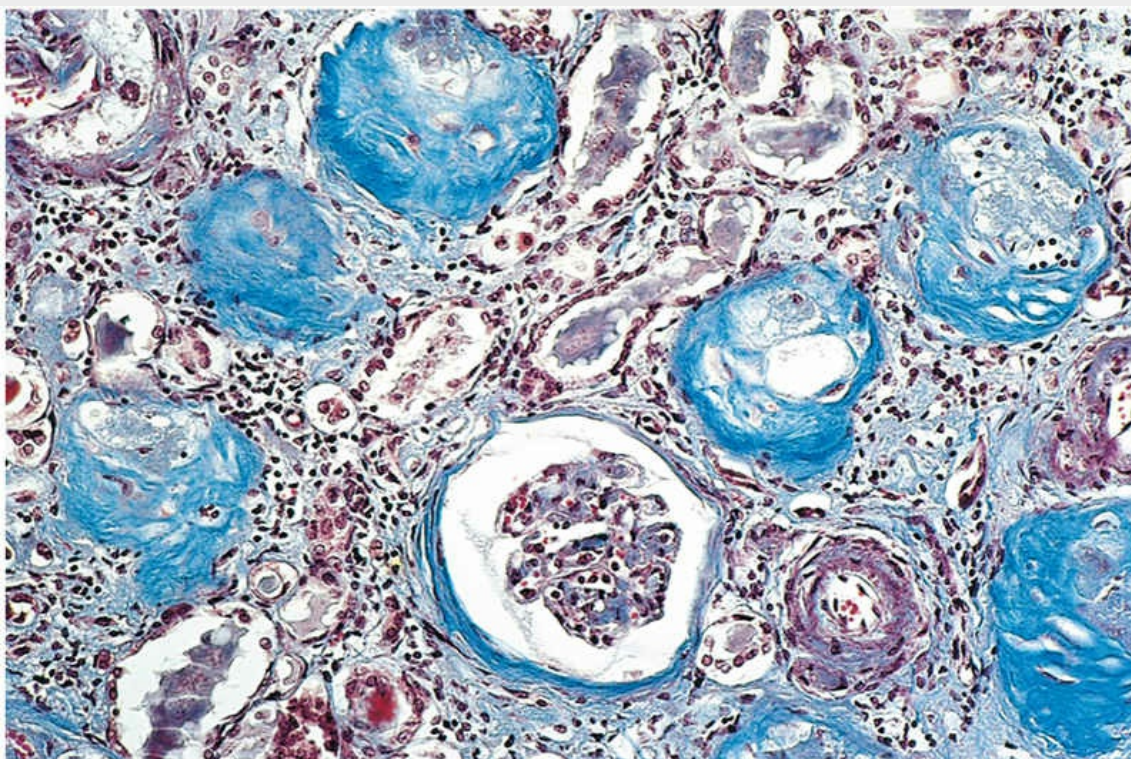



FIGURA 14.20 Glomerulonefrite crônica. A coloração pelo tricrômio de Masson mostra substituição completa de, virtualmente, todos os glomérulos pelo colágeno corado em azul. (Cortesia do Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

Características Clínicas

A doença renal crônica pode, algumas vezes, desenvolver-se insidiosamente e ser descoberta somente tardiamente no processo de evolução, pois é frequentemente assintomática. Comumente, a doença renal é primeiramente detectada nos exames de rotina pelos achados de proteinúria, hipertensão ou azotemia. Alguns sinais específicos da doença renal podem preceder o desenvolvimento da doença renal crônica. Em pacientes com doença glomerular resultante da síndrome nefrótica, como os glomérulos sofrem alterações escleróticas e há perda de néfrons, a via para a perda de proteína torna-se progressivamente diminuída e a síndrome nefrótica então se torna menos grave à medida que a doença avança. No entanto, alguns graus de proteinúria estão presentes em quase todos os casos. A hipertensão

******ebook converter DEMO Watermarks*******

é muito comum. Embora a hematúria microscópica geralmente esteja presente, a hematúria macroscópica é pouco frequente no estágio terminal.

Sem tratamento, o prognóstico é ruim; com progressão para uremia e morte como via de regra. A taxa de progressão é extremamente variável.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças renais císticas

As doenças císticas do rim constituem um grupo heterogêneo de disfunções hereditárias, de desenvolvimento ou adquiridas. Elas frequentemente apresentam problemas de diagnóstico para clínicos, radiologistas e patologistas e podem ocasionalmente ser confundidas com tumores malignos. Algumas formas, como a doença policística do adulto, constituem as principais causas da doença renal crônica.

Um tema emergente na fisiopatologia da doença cística hereditária é que o defeito subjacente seja no complexo ciliar-centrossômico das células epiteliais tubulares. Tais defeitos podem interferir na absorção de fluido ou na maturação celular, resultando na formação cística. Uma breve visão geral sobre os cistos simples, a forma mais comum, será apresentada a seguir, com uma discussão mais detalhada sobre a doença renal policística. A displasia renal, a forma mais comum de doença renal cística na infância, é discutida nas anomalias congênitas e de desenvolvimento mais adiante neste capítulo.

Cistos Simples

Os cistos simples são geralmente lesões inócuas que ocorrem como espaços císticos múltiplos ou simples, de tamanhos variáveis. Comumente, apresentam entre 1 e 5 cm de diâmetro, aspecto translúcido, revestidos por uma membrana cinzenta, lisa e brilhante, preenchida por um líquido claro. Microscopicamente, essas membranas são compostas por uma camada simples de um epitélio cuboide ou cuboide achatado, que pode estar completamente atrófico em determinados momentos. Os cistos geralmente estão mais presentes no córtex. Raramente, são encontrados cistos com mais de 10 cm.

Os cistos simples constituem um dos achados *post-mortem* mais comuns e não apresentam significância clínica. A principal importância dos cistos reside na sua diferenciação com os tumores

******ebook converter DEMO Watermarks*******

renais, quando são encontrados de maneira acidental ou durante avaliação de hemorragia e dor. Estudos radiográficos mostram que, ao contrário dos tumores renais, os cistos renais apresentam contornos lisos, quase avasculares, e apresentam fluido, em vez de tecido sólido na ultrassonografia.

Doença renal cística adquirida ocorre nos pacientes com doença renal na fase terminal, submetidos a longos períodos de diálise. Os cistos podem estar presentes tanto no córtex quanto na medula, podendo sangrar, causando hematúria. O risco de neoplasias renais, particularmente as císticas, neste quadro é mais de 100 vezes maior do que na população geral.

Doença Renal Policística Autossômica Dominante (Adulto)

A doença renal policística do adulto caracteriza-se por múltiplos cistos expandidos que afetam ambos os rins e que, em última análise, destroem o parênquima. Ocorre em aproximadamente 1 a cada 500 a 1.000 pacientes e corresponde a 10% dos casos de doença renal crônica. É uma doença geneticamente heterogênea. Pode ser causada por herança de, pelo menos, um ou dois genes dominantes autossômicos de alta penetrância.

Patogenia

Em 85% a 90% das famílias, o *PKD1*, no braço curto do cromossomo 16, é o gene defeituoso. Esse gene codifica uma complexa e grande proteína associada à membrana celular (460 KDa), chamada *policistina 1*. A proteína policistina 1 possui um grande domínio extracelular e várias regiões transmembranares. Os domínios extracelulares têm regiões que podem se ligar à matriz extracelular. A policistina-1 localiza-se nos cílios primários das células tubulares (assim como as nefrocistinas foram relacionadas com a doença cística medular, discutidas mais adiante), dando origem ao conceito de que doenças renais císticas compõem um tipo de *ciliopatia*. Cílios são organelas parecidas com pelos que se projetam para a luz da superfície apical

******ebook converter DEMO Watermarks*******

das células tubulares, onde servem como sensores mecânicos de fluxo de fluidos. Evidências atuais sugerem que as mutações na policistina produzem defeitos no mecanismo sensorial (Fig. 14.21). Este, por sua vez, altera os eventos de sinalização posteriores que envolvem o influxo de cálcio, levando a desregulação da polaridade celular, proliferação e adesão célula-célula e célula-matriz. Acredita-se que o aumento do cálcio intracelular estimule a proliferação e a secreção das células epiteliais tubulares, o que, em conjunto, leva à formação de cistos, que progressivamente aumentam ao longo do tempo. Mediadores nos fluidos císticos, derivados das células epiteliais, podem aumentar ainda mais a secreção de fluido e induzir inflamação. Além disso, os sinais induzidos pelo cálcio alteram a interação das células epiteliais com a matriz extracelular, o que também contribui para a formação de cistos e a fibrose intersticial, que são características da doença renal policística progressiva. É interessante notar que, enquanto as mutações da linhagem germinativa do gene *PKD1* estão presentes em todas as células tubulares renais de pessoas afetadas, os cistos se desenvolvem somente em alguns túbulos. Isso, provavelmente, se deve à perda de ambos os alelos de *PKD1*. Assim, como os genes supressores tumorais, um segundo fator somático (*somatic hit*) é necessário para desenvolvimento do cisto.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

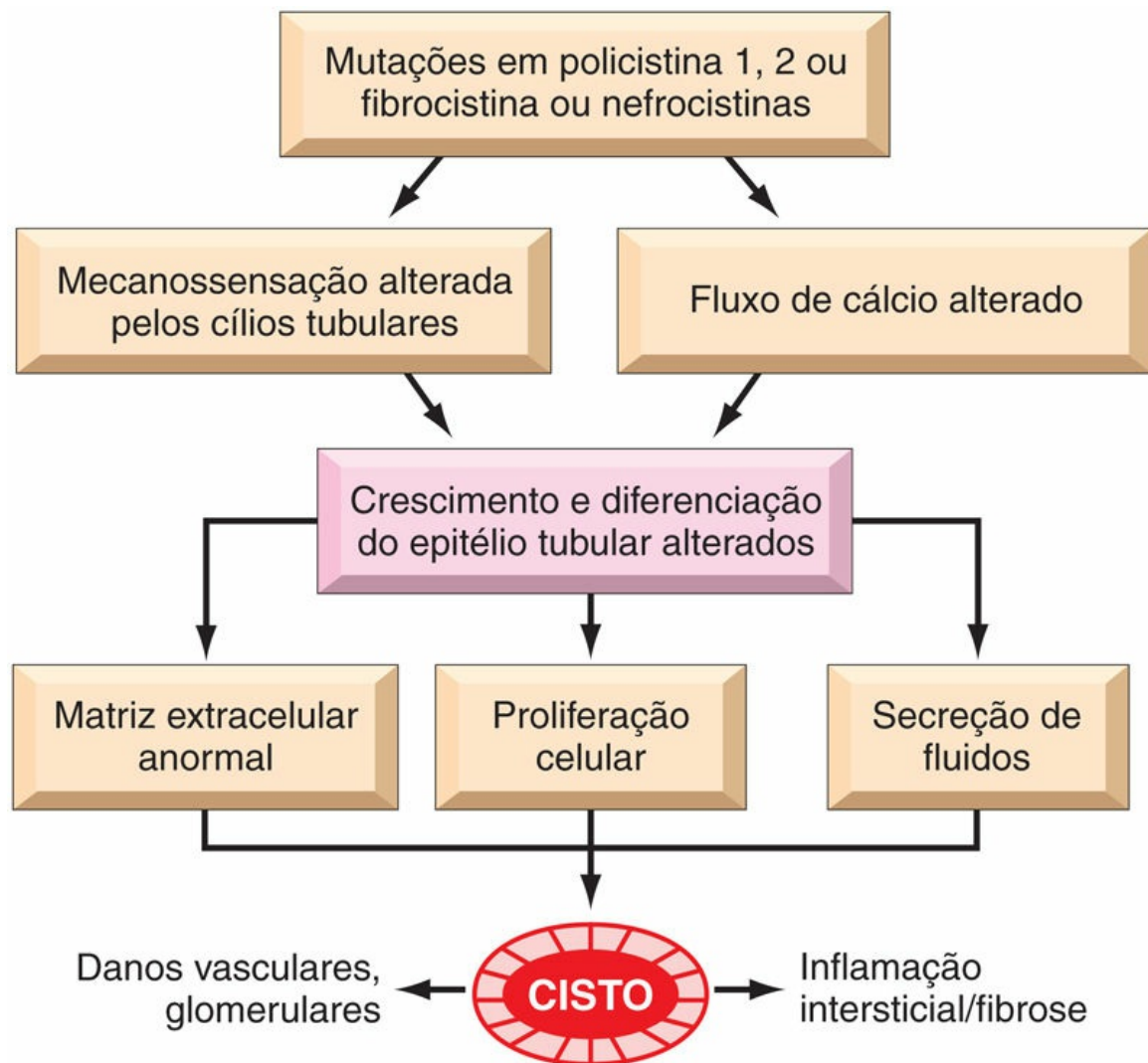



FIGURA 14.21 Possíveis mecanismos de formação dos cistos nas doenças renais císticas (ver o texto).

O gene *PKD2*, implicado em 10 a 15% dos casos, reside no cromossomo 4 e codifica a *policistina 2*, uma proteína menor, de 110 kDa. Acredita-se que a policistina 2 funcione como um canal de membrana cálcio-permeável e também seja expressa nos cílios. Embora estruturalmente distintas, acredita-se que as policistinas 1 e 2 atuem em conjunto para a formação de heterodímeros. Assim, a mutação em qualquer gene dá origem essencialmente ao mesmo fenótipo, embora pacientes com mutações no *PKD2* tenham taxa de progressão mais lenta quando comparada aos pacientes com mutações no *PKD1*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Na doença renal policística autossômica dominante do adulto, o rim pode atingir tamanho enorme; peso de até 4 kg para cada rim já foi registrado. São rins muito grandes e palpáveis no abdome como massas estendidas na pelve. No exame macroscópico, o rim parece ser composto somente de uma massa de cistos de tamanhos variados, de 3 a 4 cm de diâmetro, sem intervenção no parênquima. Os cistos são preenchidos com fluido, que pode ser claro, turvo ou hemorrágico (Fig. 14.22).

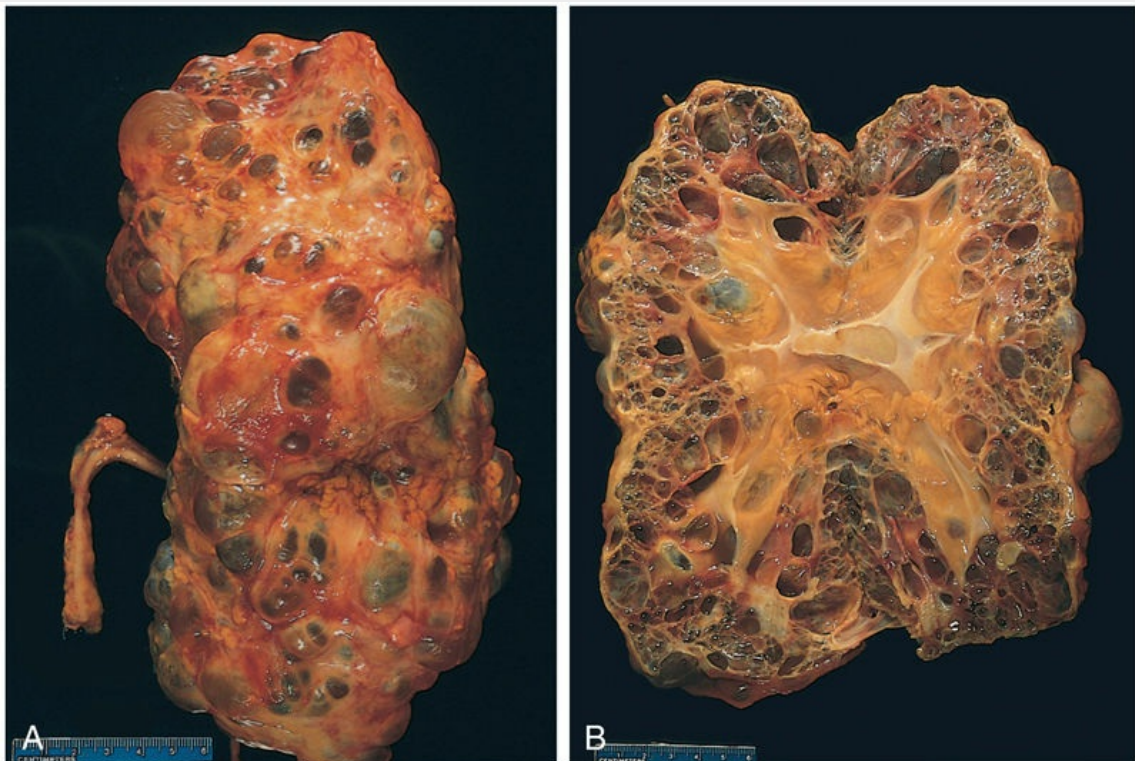



FIGURA 14.22 Rim policístico autossômico dominante do adulto, visualizado a partir da superfície externa (A) e seccionado (B). O rim está marcadamente aumentado (observar escala de centímetros) com inúmeros cistos dilatados.

Os cistos podem surgir em qualquer parte do néfron, dos túbulos aos ductos coletores, e, portanto, apresentam um revestimento variável, frequentemente atrófico. Ocasionalmente, as cápsulas de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Bowman estão envolvidas na formação cística e, nesses casos, os tufos glomerulares podem ser observados no espaço cístico. A pressão da expansão dos cistos leva à atrofia isquêmica da substância renal. Áreas do parênquima normal podem estar dispersas entre os cistos. Evidência de hipertensão secundária ou infecção é comum. Cistos hepáticos assintomáticos ocorrem em um terço dos pacientes.

Características Clínicas

A doença renal policística em adultos geralmente *não produz sintomas até a quarta década de vida,* quando os rins estão bem grandes. A queixa mais comum apresentada é *dor no flanco* ou sensação de peso. A distensão aguda de um cisto, seja por hemorragia intracística, seja por obstrução, pode causar dor excruciante. Às vezes, a doença é percebida pela palpação de massa abdominal. *Hematúria macroscópica intermitente* comumente ocorre. Entretanto, *hipertensão* e *infecção urinária* são as complicações mais importantes, pelo seu efeito deletério na função renal já comprometida. Hipertensão em graus variados se desenvolve em cerca de 75% das pessoas com essa disfunção. Aneurismas saculares do círculo de Willis (Cap. 23) estão presentes em 10 a 30% dos pacientes e estão associados à alta incidência de hemorragia subaracnoide.

Embora a doença seja, em última análise, fatal, a perspectiva é geralmente mais favorável que a da maioria das doenças renais crônicas. A condição progride lentamente. A doença renal de estágio terminal ocorre em pessoas por volta dos 50 anos de idade, mas há grande variação na evolução dessa disfunção, e uma expectativa de vida quase normal também é relatada. Pacientes com doença renal em progressão para insuficiência renal são tratados pelo transplante. A morte geralmente é resultante de uremia ou de complicações hipertensivas.

Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (Infância)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A forma infantil da doença renal policística é um distúrbio autossômico recessivo raro geneticamente distinto da doença renal policística do adulto. Ocorre em aproximadamente um a cada 20.000 nascimentos. Subcategorias perinatal, neonatal, infantil e juvenil foram definidas, dependendo da idade de apresentação da doença e da presença de lesões hepáticas associadas. Todos os tipos resultam de mutações no gene *PKHD1*, que codifica uma proteína do receptor de membrana chamada *fibrocistina*. A fibrocistina é encontrada nos cílios das células epiteliais tubulares, mas sua função permanece desconhecida.

Morfologia

Na doença renal policística autossômica recessiva, **numerosos pequenos** cistos no córtex e na medula proporcionam ao rim uma aparência esponjosa. Canais dilatados e alongados, perpendiculares à superfície cortical, substituem completamente a medula e o córtex. Os cistos possuem um revestimento uniforme de células cuboides, que refletem a sua origem nos túbulos coletores. A doença é invariavelmente bilateral. Em quase todos os casos, os achados incluem **cistos hepáticos** recobertos por mais de uma camada epitelial e proliferação de ductos biliares portais.

Características Clínicas

As formas perinatal e neonatal são as mais comuns; manifestações graves geralmente estão presentes ao nascimento, e crianças lactentes podem morrer rapidamente devido à insuficiência renal ou hepática. Os pacientes que sobrevivem à infância desenvolvem cirrose hepática (fibrose hepática congênita).

Doença Medular Cística

Existem dois tipos principais de doença cística que afetam a medula: *rim esponjoso medular*, uma condição geralmente inócua e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

relativamente comum, ocasionalmente associada à nefrolitíase, que não discutiremos, e o *complexo de doença medular cística-nefronoftise*, que está quase sempre associado à disfunção renal.

O complexo de doença medular cística-nefronoftise é uma causa subestimada de doença renal crônica que geralmente tem início na infância. Existem quatro variantes dessa doença, geralmente identificadas com base na sua fase de início: infantil, juvenil, adolescente e doença cística medular desenvolvida na vida adulta. A forma juvenil é a mais comum. Aproximadamente 15% a 20% das crianças com nefronoftise juvenil apresentam manifestações extrarrenais, que se relacionam mais frequentemente com anormalidades na retina, incluindo retinite pigmentosa (também denominada retinose pigmentar), e até mesmo a cegueira precoce na forma mais grave da doença. Outras anormalidades encontradas em algumas pessoas incluem apraxia oculomotora, retardamento mental, malformações cerebelares e fibrose hepática. Em conjunto, as diversas formas de nefronoftise são agora pensadas como a causa genética mais comum da doença renal de estágio final em crianças e adultos jovens.

Pelo menos nove *loci* gênicos (NHP1 a NHP9) foram identificados para as formas autossômicas recessivas do complexo nefronoftise. A maioria desses genes codifica proteínas que são componentes dos cílios epiteliais, como ocorre em outros tipos de doença policística. Duas formas autossômicas causam doença em adultos; estas são menos comuns.

Morfologia

Características patológicas de doença cística medular incluem **rins pequenos e contraídos**. Numerosos pequenos cistos revestidos por epitélio cuboide ou achatado estão presentes, em geral, na junção corticomedular. Outras alterações patológicas são inespecíficas, mas a notável maioria inclui nefrite tubulointersticial crônica com atrofia tubular, espessamento da membrana basal tubular e fibrose intersticial progressiva.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

As manifestações iniciais geralmente são poliúria e polidipsia, uma consequência da redução da função tubular. A progressão para doença renal de estágio final segue ao longo de um período de 5 a 10 anos. A doença é de difícil diagnóstico, porque não há marcadores sorológicos, e os cistos podem ser muito pequenos para visualização em imagens radiológicas. Outra dificuldade é que os cistos podem não ser aparentes na biópsia renal se a junção corticomedular não for bem representada. Histórico familiar positivo e insuficiência renal crônica inexplicada em pacientes jovens devem levar à suspeita de nefronoftise.

Resumo

Doenças císticas

- A *doença renal policística do adulto* é uma doença hereditária autossômica dominante causada por mutações nos genes que codificam a policistina 1 ou policistina 2. É responsável por cerca de 10% dos casos de insuficiência renal crônica; os rins podem estar muito grandes e conter vários cistos.
- A *doença renal policística autossômica recessiva* (*da infância*) é causada por mutações no gene que codifica a fibrocistina. É menos comum que a forma adulta e está fortemente associada a anormalidades hepáticas; os rins contêm vários pequenos cistos.
- O *complexo de doença medular cística-nefronoftise* está sendo cada vez mais reconhecido como causa de doença renal crônica em crianças e adultos jovens. A herança autossômica recessiva é associada a mutações em vários genes que codificam proteínas de células epiteliais chamadas nefrocistinas, que podem estar envolvidas na função ciliar; os rins estão contraídos e contêm

******ebook converter DEMO Watermarks*******

múltiplos pequenos cistos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Obstrução do fluxo urinário

Cálculos Renais (Urolitíase)

Urolitíase é a formação de cálculos em qualquer nível do sistema urinário coletor, mas mais frequentemente os cálculos surgem nos rins. A urolitíase sintomática é mais comum em homens do que em mulheres. Os cálculos ocorrem frequentemente; estima-se que por volta dos 70 anos de idade, 11% dos homens e 5,6% das mulheres nos Estados Unidos passarão pela experiência de cálculo renal sintomático. Uma tendência familiar para a formação de cálculo tem sido há muito tempo reconhecida.

Patogenia

Existem três tipos principais de cálculo:

- Cerca de 80% dos cálculos renais são compostos por oxalato de cálcio ou pela associação entre o oxalato de cálcio e o fosfato de cálcio.
- Cerca de 10% são compostos por fosfato de amônio magnesiano.
- Aproximadamente 6% a 9% são formados por ácido úrico ou por cistina.

Em todos os casos, há uma matriz orgânica de mucoproteínas que constitui cerca de 2,5% do peso do cálculo.

A causa da formação de cálculos é frequentemente obscura, particularmente no caso dos cálculos que contêm cálcio. Provavelmente há uma confluência de condições predisponentes, incluindo a concentração de soluto, alterações no pH da urina e infecções bacterianas. *Entretanto, a causa principal é o aumento da concentração urinária dos constituintes do cálculo, que excede sua solubilidade na urina* (supersaturação). Como mostra a Tabela 14.5, 50% dos pacientes que desenvolvem cálculos de cálcio apresentam

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hipercalciúria não associada à hipercalcemia. A maioria dos pacientes nesse grupo absorve cálcio a partir do intestino em quantidades excessivas (hipercalciúria absortiva) e imediatamente o excreta na urina. Além disso, alguns apresentam defeito renal primário de reabsorção de cálcio (*hipercalciúria renal*).

Tabela 14.5

Prevalência de Vários Tipos de Cálculos Renais

Cálculo	Distribuição (%)
Oxalato de cálcio e/ou fosfato de cálcio Hipercalciúria idiopática (50%) Hipercalcemia e hipercalciúria (10%) Hiperoxalúria (5%) Entérica (4,5%) Primária (0,5%) Hiperuricosúria (20%) Anomalia metabólica desconhecida (15%-20%)	80
Estruvita (Mg, NH_3, PO_4) Infecção renal	10
Ácido úrico Associado à hiperuricemia Associado à hiperuricosúria Idiopática (50% dos cálculos de ácido úrico)	6–7
Cistina	1–2
Outras ou desconhecidas	±1–2

As causas de outros tipos de cálculos renais são mais bem compreendidas. *Cálculos de fosfato de amônio magnesiano (estruvita)* quase sempre ocorrem em pessoas com urina persistentemente alcalina como resultado de ITUs. Em particular, infecções por bactérias clivadoras de ureia como *Proteus vulgaris* e estafilococos predispõem ao aparecimento de urolitíase. Além disso, as bactérias podem servir como núcleo para a formação de qualquer tipo de cálculo. Na avitaminose A, células descamadas de epitélio metaplásico do sistema coletor atuam como um receptáculo.

A gota e outras doenças que envolvem a renovação celular rápida, como as leucemias, levam a elevados níveis de ácido úrico na urina e à possibilidade de formação de *cálculos de ácido úrico*. Cerca da metade das pessoas com cálculos de ácido úrico, entretanto, não tem hiperuricemia nem aumento de urato na urina, mas apresenta inexplicável tendência a excretar urina persistentemente ácida (com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pH menor que 5,5). Esse pH baixo favorece a formação de cálculos de ácido úrico, em contraste com o pH alto, que favorece a formação de cálculo contendo fosfato de cálcio. *Cálculos de cistina* estão quase invariavelmente associados ao defeito geneticamente determinado no transporte renal de certos aminoácidos, incluindo cistina. Como os cálculos de ácido úrico, os cálculos de cistina são mais propensos a se formar quando a urina está relativamente ácida.

Morfologia

Os cálculos são unilaterais em cerca de 80% dos pacientes. Locais comuns de formação são a pelve renal, os cálices renais e a bexiga urinária. Frequentemente, muitos cálculos são encontrados em um rim. Eles tendem a ser pequenos (diâmetro médio de 2-3 mm) e podem ser lisos ou irregulares. Ocasionalmente, o acréscimo progressivo de sais leva ao desenvolvimento de estruturas ramificadas conhecidas como **cálculos coraliformes**, que criam um molde da pelve renal e do sistema coletor. Essas pedras maciças geralmente são compostas por fosfato de amônio magnesiano.

Características Clínicas

Os cálculos podem estar presentes sem causar sintomas ou danos renais significativos. Isso é particularmente verdadeiro no caso de cálculos grandes alojados na pelve renal. Cálculos menores podem passar pelo ureter, onde comumente se alojam, produzindo dor intensa típica conhecida como *cólica renal ou ureteral*, caracterizada por paroxismos de dor lombar e no flanco com irradiação para a virilha. Frequentemente nesse momento há *hematúria macroscópica*. O significado clínico dos cálculos reside na sua capacidade de obstruir o fluxo urinário ou produzir trauma suficiente para causar ulceração e sangramento. Em ambos os casos, isso *predispõe ao surgimento de infecções bacterianas*. Na maioria dos casos, o diagnóstico é prontamente realizado radiologicamente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Hidronefrose

A *hidronefrose* refere-se à dilatação da pelve e dos cálices renais, acompanhada por atrofia do parênquima, causada por obstrução do fluxo urinário. A obstrução pode ser súbita ou insidiosa e ocorrer em qualquer nível do trato urinário, da uretra à pelve renal. As causas mais comuns são descritas a seguir:

- *Congênita,* como a atresia da uretra, formação de válvulas no ureter ou na uretra, artéria renal aberrante comprimindo o ureter, ptose renal com torção ou dobramento do ureter.
- Adquirida
    - *Corpos estranhos*: cálculo, fragmentos de papilas necróticas.
    - *Lesões proliferativas*, como hiperplasia prostática benigna, carcinoma de próstata, tumores na bexiga urinária (papiloma e carcinoma), doença maligna contígua (linfoma retroperitoneal, carcinoma de colo do útero ou útero).
    - *Lesões inflamatórias*, tais como prostatite, ureterite, uretrite, fibrose retroperitoneal.
    - *Neurogênica,* como paralisia da bexiga após lesão da medula espinal.
    - *Gravidez normal*, na qual a hidronefrose é discreta e reversível.

Hidronefrose bilateral ocorre somente quando a obstrução está abaixo do nível dos ureteres. Se o bloqueio ocorre no ureter ou acima dele, a lesão é unilateral. Algumas vezes, a obstrução é completa, não permitindo a passagem da urina, mas geralmente ocorre somente obstrução parcial.

Patogenia

Mesmo com obstrução completa, a filtração glomerular persiste por algum tempo e o filtrado subsequente se difunde para o interstício

******ebook converter DEMO Watermarks*******

renal e espaços perirrenais, de onde retorna para o sistema linfático ou venoso. Como a filtração continua, os cálices e a pelve tornam-se dilatados, muitas vezes acentuadamente. A pressão elevada gerada na pelve renal, bem como a transmitida de volta aos ductos coletores, causa compressão da vasculatura renal, ocorrendo tanto insuficiência arterial quanto estase venosa, embora a última provavelmente seja mais importante. Os efeitos mais graves são observados nas papilas, porque elas são submetidas a maiores aumentos de pressão. Consequentemente, os distúrbios funcionais iniciais são em grande parte tubulares e se manifestam principalmente por prejuízo na capacidade de concentração. Apenas mais tarde a filtração glomerular começa a diminuir. Estudos experimentais indicam que danos irreversíveis graves ocorrem após 3 semanas de obstrução completa e em até 3 meses de obstrução incompleta. Além disso, das alterações funcionais, a obstrução também desencadeia uma reação inflamatória intersticial, levando eventualmente à fibrose intersticial.

Morfologia

Hidronefrose bilateral (bem como hidronefrose unilateral quando o outro rim está gravemente lesado ou ausente) leva à insuficiência renal, e o início da uremia tende a interromper a evolução natural da lesão. Na presença de obstrução subtotal ou intermitente, o rim pode estar maciçamente ampliado (comprimento de cerca de 20 cm), e o órgão pode consistir quase que inteiramente em um sistema pelvecalicial distendido. O parênquima renal em si está comprimido e atrofiado, com obliteração das papilas e achatamento das pirâmides (Fig. 14.23). Por outro lado, quando a obstrução é súbita e completa, a filtração glomerular fica comprometida relativamente mais cedo e, como consequência, a função renal pode cessar enquanto a dilatação ainda é relativamente pouca. Dependendo do nível de obstrução, um ou ambos os ureteres podem ser dilatados **(hidroureter)**.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

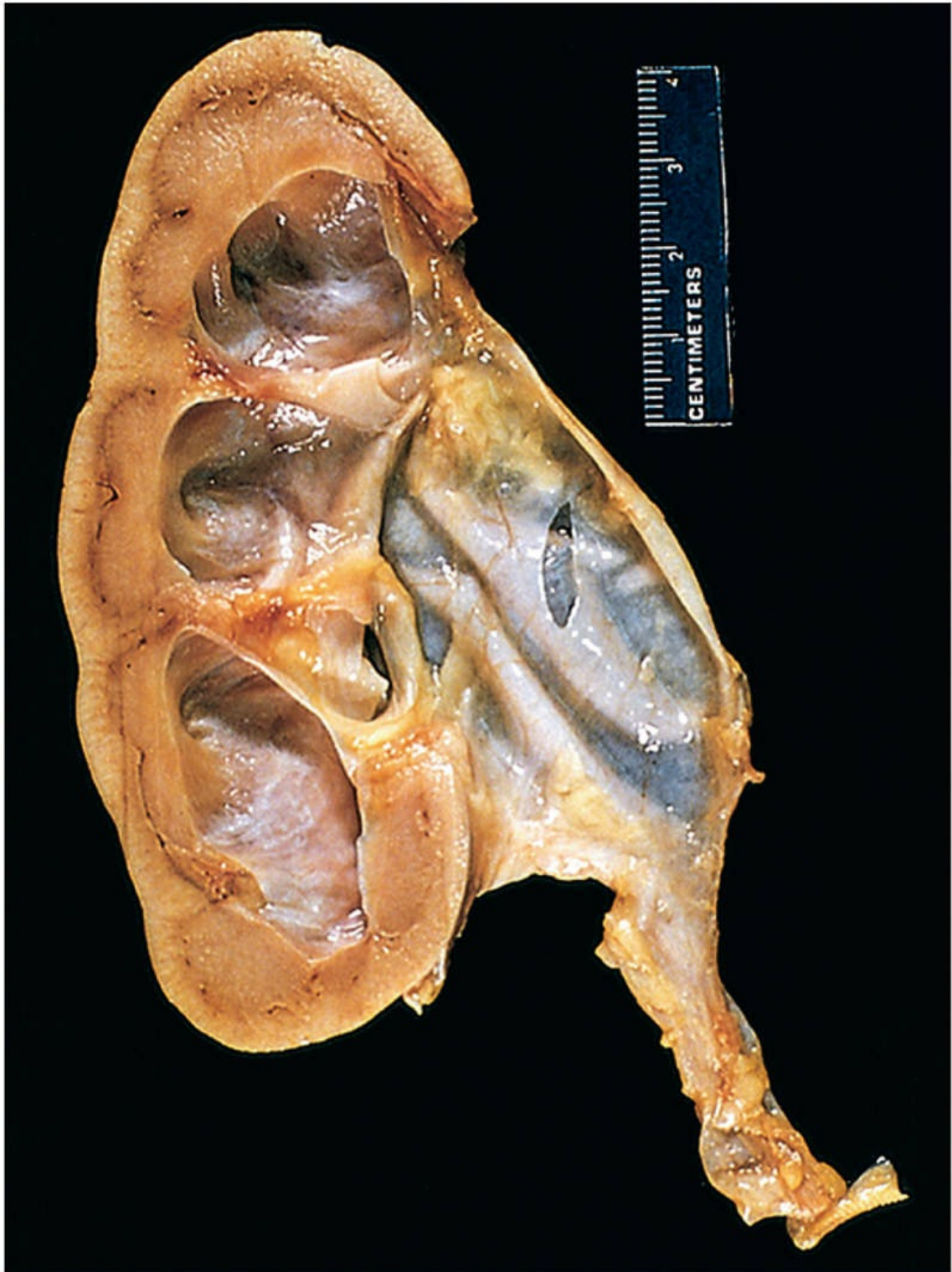



FIGURA 14.23 Hidronefrose do rim, com evidente dilatação da pelve e dos cálices e adelgaçamento do parênquima renal.

No exame microscópico, as lesões iniciais exibem dilatação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tubular, seguida por atrofia e substituição do epitélio tubular por fibrose com os glomérulos relativamente poupados. Eventualmente, em casos graves, o glomérulo também se torna atrofiado e desaparece, convertendo todo o rim em uma fina camada de tecido fibroso. Havendo obstrução súbita e completa, pode haver necrose coagulativa das papilas renais, semelhante ao que ocorre na necrose papilar. Em casos menos complicados, a reação inflamatória que acompanha é mínima. Entretanto, pielonefrite sobreposta é comum.

Características Clínicas

Obstrução completa *bilateral* produz anúria. Quando a obstrução está abaixo da bexiga, os sintomas predominantes são os de distensão da bexiga urinária. Paradoxalmente, a obstrução bilateral incompleta causa poliúria, em vez de oligúria, como resultado de defeitos nos mecanismos de concentração tubular, e isso pode obscurecer a verdadeira natureza da lesão. A hidronefrose *unilateral* pode permanecer completamente silenciosa por longos períodos, a menos que o outro rim não esteja funcionando por algum motivo. Frequentemente, o rim aumentado é descoberto em exames físicos de rotina. Algumas vezes, a causa subjacente da hidronefrose, como cálculo renal ou um tumor obstrutivo, produz sintomas que levam à descoberta da hidronefrose. A remoção da obstrução geralmente permite retorno completo da função dentro de algumas semanas; entretanto, com o tempo, as lesões tornam-se irreversíveis.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Anomalias congênitas e de desenvolvimento

Anormalidades congênitas e de desenvolvimento do rim e do trato urinário representam a causa mais comum de doença renal terminal em indivíduos com menos de 21 anos de idade e são responsáveis por 40% a 50% da insuficiência renal pediátrica em todo o mundo. As anormalidades podem afetar o rim (p. ex., displasia, agenesia e hipoplasia), o sistema coletor (p. ex., sistema coletor duplicado, hidronefrose e megaureter), a bexiga urinária (p. ex., ureterocele e refluxo vesicoureteral) ou a uretra (p. ex., válvula de uretra posterior). Podem apresentar-se como uma característica isolada ou como parte de uma síndrome associada às manifestações extrarrenais. A maioria é resultado de defeitos de desenvolvimento esporádicos de causa desconhecida. Outros são causados por mutações de linhagens germinativas em genes que afetam o desenvolvimento do rim e, especialmente, o broto ureteral. O espectro das apresentações clínicas é amplo, dependendo da natureza e da gravidade das anormalidades subjacentes. Restringimos a discussão a algumas formas que afetam o rim.

- A *displasia multicística* é a forma mais comum de doença renal cística na infância. O termo *displasia*, neste contexto, refere-se a uma lesão de desenvolvimento em vez de pré-neoplásica. Uma vez que a displasia renal está frequentemente associada à obstrução no trato urinário inferior, acredita-se que a pressão hidrostática aumentada no rim em formação desempenha papel importante no seu desenvolvimento. Os rins em geral estão macroscopiamente distorcidos; os cistos variam de um tamanho microscópico a vários centímetros de diâmetro. As características histopatológicas são ductos e túbulos revestidos por células epiteliais e circundados por aneis de mesênquima celular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Agenesia renal*: agenesia bilateral é incompatível com a vida e geralmente é encontrada em bebês natimortos. É frequentemente associada a outras doenças congênitas (p. ex., defeitos dos membros, pulmões hipoplásicos). A agenesia unilateral é incomum e compatível com a vida normal se não existirem outras anormalidades.
- *Hipoplasia* pode ocorrer bilateralmente, resultando em insuficiência renal na primeira infância; mas é mais comumente encontrada como um defeito unilateral. O rim hipoplásico não apresenta cicatrizes e tem número reduzido de lobos e pirâmides renais, normalmente seis ou menos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neoplasias

Muitos tipos de neoplasias benignas e malignas ocorrem no trato urinário. Em geral, neoplasias benignas como os pequenos adenomas papilares corticais (menores que 0,5 cm de diâmetro), encontrados em 40% dos adultos durante necrópsias, não apresentam significado clínico. As neoplasias malignas renais mais comuns são os carcinomas de células renais, seguidos por nefroblastomas (tumor de Wilms) e por tumores primários da pelve e dos cálices. Outros tipos de câncer renal são raros e, portanto, não serão discutidos aqui. Os tumores do trato urinário inferior são cerca de duas vezes mais comuns que os carcinomas de células renais. Eles são descritos no Capítulo 18.

Neoplasias Renais

Oncocitoma

Oncocitoma, uma neoplasia benigna que surge das células intercaladas dos ductos coletores, representa cerca de 10% dos tumores renais. Esses tumores estão associados a alterações genéticas – perda dos cromossomos 1 e Y –, o que os distingue de outras neoplasias renais. Os oncocitomas são histopatologicamente caracterizados por uma infinidade de mitocôndrias, que fornecem a base para sua cor acastanhada e seu fino citoplasma granular e eosinofílico. Uma cicatriz estrelada central, que é outra característica dos oncocitomas, confere o aspecto característico nos estudos de imagem.

Carcinomas de Células Renais

Os carcinomas de células renais são derivados do epitélio tubular renal e, por isso, estão localizados predominantemente no córtex. Esses tumores representam 80% a 85% de todas as neoplasias malignas primárias dos rins e 2% a 3% de todos os cânceres em adultos. Esses dados são traduzidos em cerca de 65 mil casos anuais nos Estados Unidos; 40% dos pacientes morrem por causa da doença.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os carcinomas renais ocorrem mais comumente entre a sexta e a sétima década de vida, e os homens são duas vezes mais afetados do que as mulheres. O risco do desenvolvimento dessas neoplasias é elevado em tabagistas, hipertensos ou pacientes obesos e naqueles que possuem atividade ocupacional com exposição ao cádmio. O risco de desenvolvimento de câncer de células renais é 30 vezes mais elevado em pessoas que adquirem doença policística como complicação da diálise crônica. O papel dos fatores genéticos na causa desses cânceres é discutido mais adiante.

As neoplasias de células renais são classificadas com base nos padrões de morfologia e crescimento. Entretanto, avanços recentes na compreensão da base genética dos carcinomas renais trouxeram uma nova classificação que leva em conta a origem molecular desses tumores. As três formas mais comuns, discutidas posteriormente, são: carcinoma de células claras, carcinoma papilar renal e carcinoma renal cromófobo.

Carcinomas de Células Claras

Os carcinomas de células claras constituem o tipo mais comum, responsáveis por 65% dos cânceres de células renais. Histopatologicamente, são compostos por células com citoplasma claro. Embora a maioria seja esporádica, também ocorre em formas familiares ou associada à doença de Von Hippel-Lindau (VHL). O estudo da doença de VHL fornece informações moleculares sobre a causa dos carcinomas de células claras. A doença de VHL é herdada como um traço autossômico dominante e é caracterizada pela predisposição a várias neoplasias, particularmente hemangioblastomas do cerebelo e da retina. Centenas de cistos renais multifocais e bilaterais, e carcinomas de células claras, bilaterais, muitas das vezes múltiplos, desenvolvem-se em 40% a 60% das pessoas afetadas. As pessoas com síndrome de VHL herdam uma mutação germinativa do gene VHL na banda cromossômica 3p25 e perdem o segundo alelo por mutação somática. O gene VHL também está envolvido na maioria dos carcinomas de células claras esporádicos. Anormalidades citogenéticas dão origem à perda do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

segmento cromossômico 3p, a região perdida abriga o gene VHL, frequentemente observado nos carcinomas de células claras esporádicos. O segundo alelo não deletado é inativado por uma mutação somática ou hipermetilação em 60% dos casos esporádicos. Assim, a perda homozigótica do gene VHL parece ser uma anormalidade molecular comum subjacente tanto na forma esporádica como na forma familiar do carcinoma de células claras. A proteína VHL causa degradação de fatores induzidos por hipóxia (HIF) e, na sua ausência, esses fatores são estabilizados. Os HIF são fatores de transcrição que contribuem para a carcinogênese por estimular a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), um importante fator angiogênico, bem como grande número de outros genes que comandam o crescimento das células tumorais (Cap. 6). Uma forma familiar incomum de carcinoma de células renais não relacionada com a doença de VHL também está associada a anormalidades citogenéticas envolvendo o braço curto do cromossomo 3 (3p). Além disso, o sequenciamento detalhado recente dos genomas dos carcinomas de células claras tem revelado frequentes perdas de função por mutações em genes que codificam proteínas que regulam a metilação de histona, sugerindo que mudanças no "epigenoma" apresentam papel essencial na gênese desse subtipo de carcinoma renal.

Carcinoma Papilar Renal

Os carcinomas papilares são responsáveis por 10% a 15% de todas as neoplasias malignas renais e são definidos em parte por seu padrão de crescimento papilar. Essas neoplasias são frequentemente multifocais ou bilaterais e aparecem como tumores no estágio inicial. Assim como os carcinomas de células claras, eles ocorrem sob as formas familiar e esporádica, mas, ao contrário dessas neoplasias, os cânceres papilares renais não estão associados a anormalidades no cromossomo 3. Na maioria dos casos de câncer papilar hereditário, o responsável é o proto-oncogene MET, localizado no cromossomo 7q. O gene MET codifica um receptor de tirosina cinase para o fator de crescimento chamado fator de crescimento do hepatócito. A dosagem aumentada

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do gene *MET*, devido às duplicações do cromossomo 7, parece estimular o crescimento anormal das células epiteliais no túbulo proximal, precursoras dos carcinomas papilares. Em casos familiares, análises genéticas mostram mutações ativadoras do *MET* na linha germinativa, juntamente com a dosagem aumentada do gene nos cânceres. Mutações ativadoras do gene *MET* também são encontradas em um subconjunto de formas esporádicas de carcinomas papilares renais.

Carcinomas Renais Cromófobos

Os carcinomas renais cromófobos são os menos comuns, representando 5% de todos os carcinomas de células renais. Eles surgem das células intercaladas dos ductos coletores. Seu nome deriva da observação de que a coloração das células tumorais é mais escura (ou seja, elas são menos claras) do que a das células dos carcinomas de células claras. Essas neoplasias são únicas, pois suas células apresentam múltiplas perdas de cromossomos inteiros, levando à hipoploidia extrema. Devido às perdas múltiplas, o “*hit* crítico” causal ainda não foi determinado. Em geral, os cânceres renais cromófobos apresentam prognóstico favorável.

Morfologia

Os **cânceres de células claras** (a forma mais comum de carcinoma renal), quando sintomáticos, geralmente são solitários e grandes (massas esféricas de 3 a 15 cm de diâmetro), mas as técnicas radiográficas de alta resolução, para investigação de problemas não relacionados, às vezes detectam pequenas lesões incidentalmente. Eles podem surgir em qualquer lugar do córtex. A superfície de corte dos carcinomas renais de células claras varia de **amarelo ou laranja a branco-acinzentada com áreas proeminentes císticas amolecidas ou de hemorragias, recentes ou antigas** (Fig. 14.24). As margens do tumor são bem definidas. No entanto, por vezes, pequenos processos se projetam para o parênquima circundante e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pequenos nódulos satélites são encontrados fornecendo evidências claras da agressividade dessas lesões. À medida que o tumor aumenta, ele pode infiltrar através das paredes do sistema coletor, estendendo-se pelos cálices e pelve até o ureter. Com mais frequência, o **tumor invade a veia renal** e cresce como uma coluna sólida no interior do vaso, às vezes estendendo-se em forma de serpentina, tanto para a veia cava inferior como para o lado direito do coração. Ocasionalmente, pode ser observada invasão direta na glândula suprarrenal ou na gordura perinéfrica.

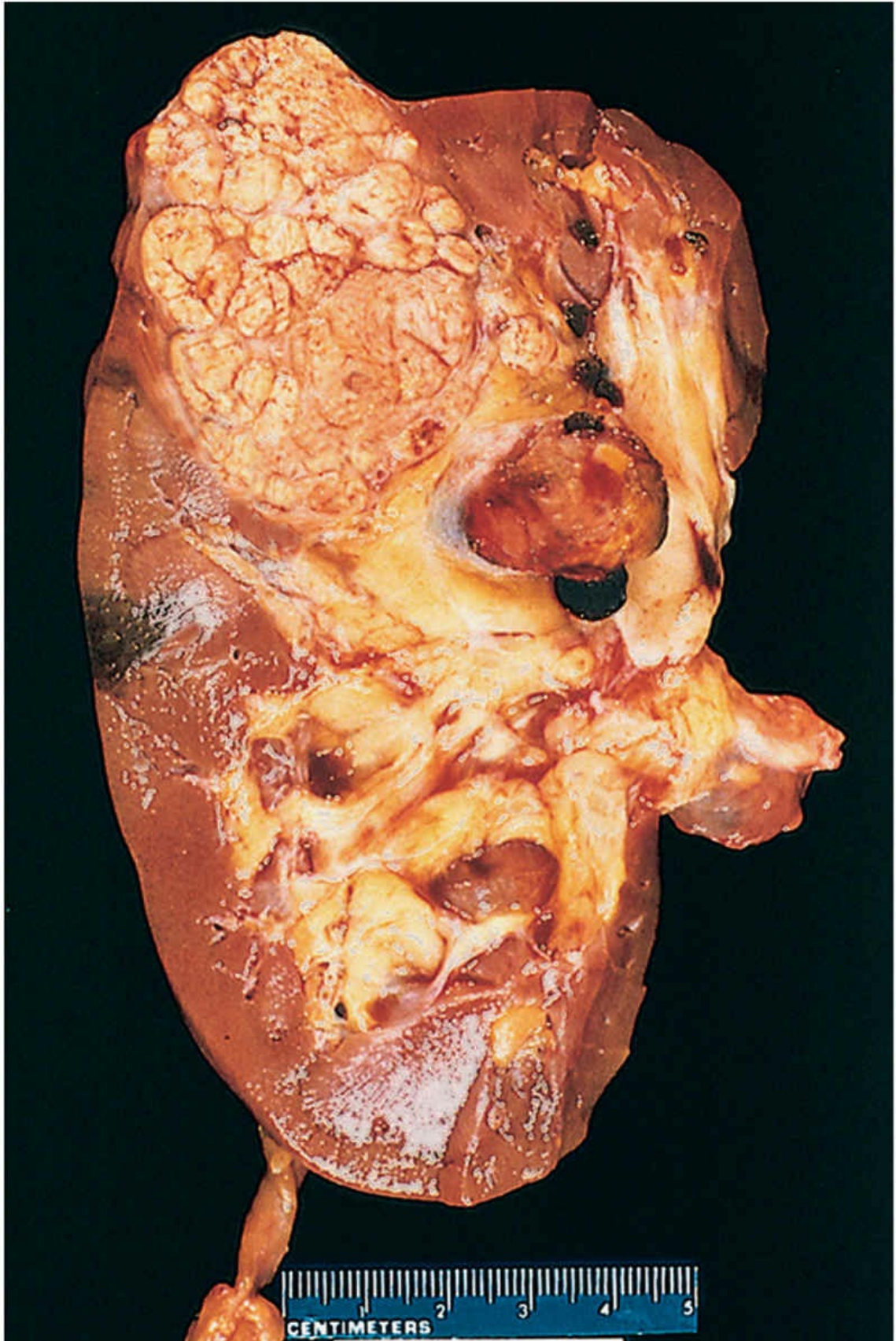
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 14.24 Carcinoma de células renais. Corte transversal mostrando neoplasia esférica, com coloração amarelada, em um polo renal. Observe o tumor na veia renal dilatada e trombosada.

Dependendo da quantidade de lipídios e glicogênio presentes, **as células neoplásicas do carcinoma renal de células claras podem aparecer vacuoladas ou sólidas.** As células clássicas vacuoladas (carregadas de lipídios) ou claras são demarcadas apenas por suas membranas celulares. Os núcleos geralmente são pequenos e arredondados (Fig. 14.25). No outro extremo estão as células granulares semelhantes ao epitélio tubular, que possuem pequenos núcleos redondos e regulares, dentro de um citoplasma róseo granular. Algumas neoplasias são altamente anaplásicas, com numerosas figuras mitóticas e núcleos pleomórficos, hipercromáticos e grandes. Entre os extremos de células claras e sólidas, células granulares, todas as gradações podem ser encontradas. Os arranjos celulares também variam amplamente. As células podem formar túbulos ou se agrupar em cordões ou massas desorganizadas. O estroma geralmente é escasso, mas altamente vascularizado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

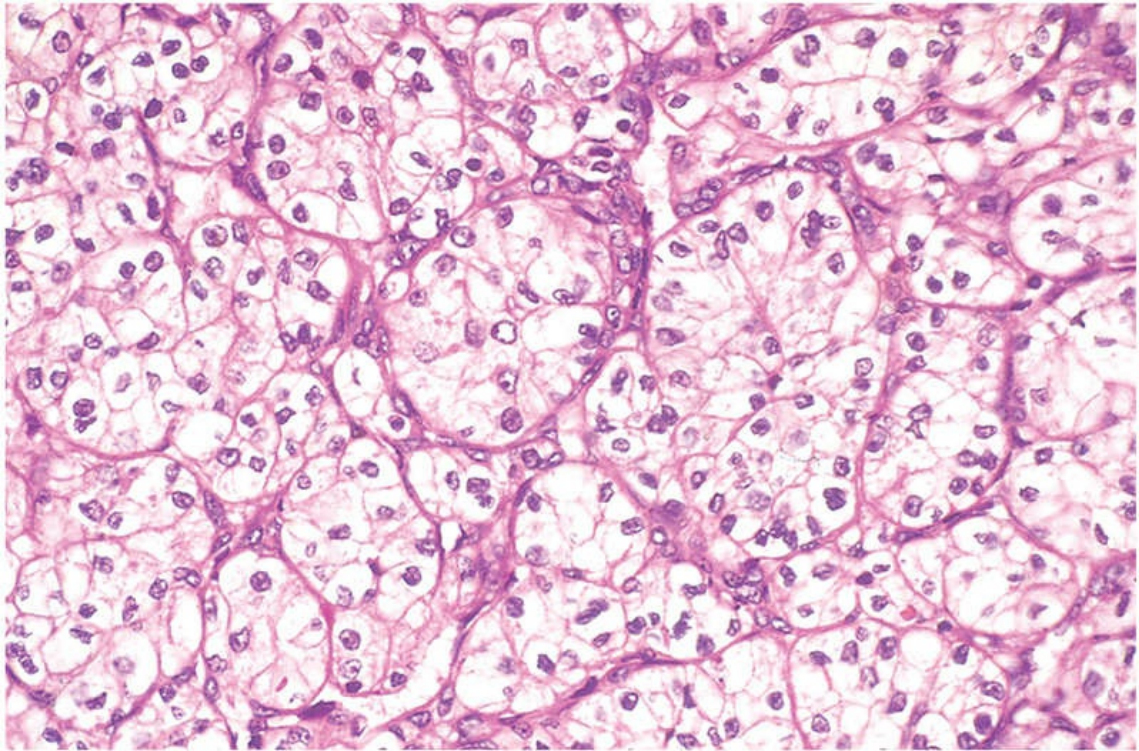



FIGURA14.25 Carcinoma de células renais com padrão de células claras.

Os **carcinomas de células renais papilares** exibem vários graus de formação papilar com centros fibrovasculares. Tendem a ser bilaterais ou múltiplos. Podem também mostrar evidência macroscópica de necrose, hemorragia e degeneração cística, mas são menos amarelo-alaranjados, por causa do seu menor teor de lipídios. As células podem ter um citoplasma claro ou, mais comumente, róseo. O **carcinoma de células renais cromófobo** tende a ser macroscopicamente acastanhado. As células geralmente apresentam um citoplasma claro, floculento, com membrana celular distinta muito proeminente. O núcleo está circundado por halos claros de citoplasma. Ultraestruturalmente, grande número de macrovesículas características é visto.

Características Clínicas

Os carcinomas de células renais apresentam diversas características clínicas peculiares que criam uma especial dificuldade e problemas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desafiadores para o adequado diagnóstico. Os sinais e sintomas variam, mas a *mais frequente manifestação apresentada é a hematúria, ocorrendo em mais de 50% dos casos.* A hematúria macroscópica tende a ser intermitente e transitória, em contraste a uma hematúria microscópica estável. Menos comumente, o tumor pode ser detectado em virtude do seu tamanho, quando está crescido o bastante para produzir dor nos flancos ou uma *massa palpável*. Tumores menores geralmente são detectados com a utilização generalizada de estudos de imagem para investigação de causas não relacionadas. Os efeitos extrarrenais são *febre* e *policitemia,* que, por serem inespecíficos, podem ser mal interpretados por algum período antes de serem associados aos tumores renais. A policitemia afeta entre 5 e 10% das pessoas com essa doença. Isso é resultado da produção de eritropoetina pelas células cancerosas. Não comumente, esses tumores produzem outras substâncias semelhantes a hormônios, resultando em hipercalcemia, hipertensão, síndrome de Cushing, feminização ou masculização. Como exposto no Capítulo 6, são *síndromes paraneoplásicas*. Em alguns pacientes, os tumores primários permanecem silenciosos e são descobertos somente depois que suas metástases produzem sintomas. As localizações mais comuns para metástase são os pulmões e os ossos. Está claro que o carcinoma de células renais se manifesta de diversas formas, algumas inclusive bastante tortuosas, *mas a tríade característica consiste em hematúria indolor, massa abdominal palpável e dor no flanco característica.*

Resumo

Carcinoma de células renais

Os carcinomas de células renais representam 2 a 3% de todos os cânceres em adultos e são classificados em três tipos principais:

- *Carcinoma de células claras* são os mais comuns e estão associados à perda da homozigose ou inativação de VHL, proteína supressora tumoral; esses tumores frequentemente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

invadem a veia renal.

- *Carcinomas de células renais papilares* frequentemente estão associados a expressão aumentada e mutações ativadoras do oncogene *MET*; eles tendem a ser bilaterais ou múltiplos e mostram formação papilar variável.
- *Carcinomas de células renais cromófobos* são menos comuns; as células tumorais não são claras como em outros carcinomas de células renais.

Tumor de Wilms

Embora o tumor de Wilms raramente ocorra em adultos, é o terceiro câncer mais comum de órgãos sólidos (não hematológico) em crianças com menos de 10 anos de idade. Esses tumores apresentam uma variedade de células e componentes tissulares, todos derivados do mesoderma. O tumor de Wilms, assim como o retinoblastoma, pode surgir esporadicamente ou ser familiar, com suscetibilidade para a tumorigênese herdada como um traço autossômico dominante. Esse tumor é discutido em mais detalhes no Capítulo 7, juntamente com outros tumores da infância.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Bu F, Maga T, Meyer NC, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:55. [Uma revisão aprofundada das anormalidades moleculares na síndrome hemolítica urêmica.]

Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Le Meur Y. Genetics and pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease: 20 years on. *Hum Mutat*. 2014;35:1393. [Uma revisão da descoberta dos principais genes que levam à doença renal policística, juntamente com suas manifestações fenotípicas.]

Cramer MT, Guay-Woodford LM. Cystic kidney disease: a primer. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22:297. [Excelente revisão sobre a fisiopatologia das doenças renais císticas, com ênfase no papel da disfunção ciliar das células epiteliais tubulares.]

Crumley SM, Divatia M, Truong L, et al. Renal cell carcinoma: Evolving and emerging subtypes. *World J Clin Cases*. 2013;1:262. [Revisão atualizada de subtipos emergentes de carcinoma de células renais.]

D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365:2398. [Abrangente revisão da glomerulosclerose segmentar focal.]

Dell KM. The role of cilia in the pathogenesis of cystic kidney disease. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27:212. [Revisão atualizada das funções normais dos cílios e da patogenia das ciliopatias, com ênfase nas doenças renais císticas.]

Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science*. 2010;329:841. [Um estudo histórico da seleção natural, que liga uma variante genética da apolipoproteína L1 em afroamericanos à proteção contra a doença do sono e risco de doença renal.]

George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:1847. [Excelente revisão sobre a classificação das microangiopatias trombóticas.]

Gubler MC. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4:24. [Excelente revisão sobre fisiopatologia, apresentações clínicas e estratégias de testes diagnósticos para a síndrome de Alport, doença da membrana basal e outros tipos de nefrite hereditária.]

Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:463. [Um bom resumo sobre os mecanismos de lesão e manifestações clínicas na doença mediada por autoanticorpo citoplasmático antineutrófilo.]

Kambham N. Postinfectious glomerulonephritis. *Adv Anat Pathol*. 2012;19:338. [Excelente revisão da patologia e patogenia da glomerulonefrite pós-infecciosa.]

Kashtan CE, Segal Y. Genetic disorders of glomerular basement membranes. *Nephron Clin Pract*. 2011;118:c9. [Excelente revisão dos aspectos genéticos das doenças da membrana basal glomerular.]

Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:25. [Uma revisão abrangente das mudanças

******ebook converter DEMO Watermarks*******

moleculares em diferentes tipos de câncer de bexiga.]

Mathieson PW. Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Immunopathol*. 2007;29:415. [Excelente visão geral sobre novos insights no campo da patogênese e diagnóstico de doença de alteração mínima versus glomeruloesclerose segmentar focal.]

Miller O, Hemphill RR. Urinary tract infection and pyelonephritis. *Emerg Med Clin North Am*. 2001;19:655. [Excelente revisão das infecções agudas do trato urinário.]

Murray PT, Devarajan P, Levey AS, et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:864. [Excelente revisão que descreve os recentes avanços no diagnóstico precoce e consequências de lesão renal aguda.]

Robert T, Berthelot L, Cambier A, et al. Molecular insights into the pathogenesis of IgA nephropathy. *Review, Trends Mol Med*. 2015;21:762. [Um resumo conciso sobre a patogênese da glomerulonefrite IgA.]

Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet*. 2015;385:1983. [Excelente resumo sobre os novos desenvolvimentos no campo da glomerulonefrite membranosa.]

Schrier RW, Wang W, Poole B, et al. Acute renal failure: defi nitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest*. 2004;114:5. [Uma revisão perspicaz que abrange todos os aspectos da insuficiência renal aguda.]

Sethi S, Haas M, Markowitz GS, et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1278. [Excelente resumo sobre a classificação das glomerulonefrites.]

Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaava J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med*. 2006;354:1387. [Excelente revisão sobre a fisiopatologia dos defeitos na permeabilidade glomerular.]

Worcester EM, Coe FL. Calcium kidney stones. *N Engl J Med*. 2010;363:954. [Uma revisão abrangente sobre a fisiopatologia e o manejo dos tipos mais comuns de cálculos renais.]

---

[i] **Nota da Revisão Científica*: O GAPDH também é denominado *receptor de plasmina associado a nefrite* ou *NAPLr*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 15

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Cavidade Bucal e Trato Gastrointestinal

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O trato gastrointestinal é um tubo oco composto pelo esôfago, estômago, intestino delgado, cólon, reto e ânus. Cada região é única, com funções complementares e altamente integradas, que juntas servem para regular a ingestão, o processamento e a absorção dos nutrientes ingeridos e a eliminação de resíduos. O intestino também é o principal local no qual o sistema imune apresenta uma interface com a gama diversa de antígenos presentes nos alimentos e microrganismos intestinais. Assim, não é surpreendente que o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

intestino delgado e o cólon frequentemente estejam envolvidos em processos infecciosos e inflamatórios. Por fim, o cólon é o local mais comum de neoplasia gastrointestinal em populações ocidentais. Neste capítulo discutiremos as doenças que afetam cada parte do trato gastrointestinal. Os distúrbios que normalmente envolvem mais de um segmento, como a doença de Crohn, são discutidos na seção referente à região mais frequentemente envolvida. Iniciaremos nossa discussão com as doenças da cavidade bucal, pois é onde a jornada dos alimentos se inicia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Cavidade Bucal

Condições patológicas da cavidade bucal podem ser amplamente divididas em doenças que afetam os dentes e suas estruturas de suporte, a mucosa bucal, as glândulas salivares e a maxila e mandíbula. A seguir, serão discutidas as condições mais comuns que afetam esses locais. Cistos e tumores odontogênicos (benignos e malignos), que se originam a partir do epitélio e/ou tecidos mesenquimais associados ao desenvolvimento dos dentes, também serão discutidos brevemente.

Doenças Dentárias e Estruturas de Suporte

Cárie

A cárie dentária ocorre devido à desmineralização focal da estrutura do dente (esmalte e dentina) causada por ácidos gerados durante a fermentação de açúcares pelas bactérias. No mundo inteiro, a cárie é a principal causa de perda dentária antes dos 35 anos de idade. A prevalência de cárie dentária costumava ser muito elevada em países desenvolvidos devido ao acesso facilitado a alimentos processados e refinados que contêm grandes quantidades de carboidratos. No entanto, a prevalência da cárie diminuiu acentuadamente em países como os Estados Unidos, onde a higiene bucal melhorou e a fluoretação da água potável tornou-se generalizada. O flúor é incorporado à estrutura cristalina do esmalte, formando fluoroapatita, que é resistente à degradação pelos ácidos bacterianos. Em contraste, em virtude da globalização da economia mundial, os alimentos processados estão sendo cada vez mais consumidos nos países em desenvolvimento; como resultado, a prevalência de cáries está aumentando em diversas regiões do mundo.

Gengivite

A inflamação que envolve a mucosa escamosa, ou gengiva, e os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tecidos moles associados que circundam os dentes, é definida como *gengivite*. A má higiene bucal, que facilita o acúmulo de placa dental e cálculos entre e sobre as superfícies dos dentes, é a causa mais frequente de gengivite. A placa dental é um biofilme aderente composto por bactérias, proteínas salivares e células epiteliais descamadas. À medida que se acumula, forma uma placa mineralizada denominada cálculo, ou tártaro. Na gengivite crônica, esse processo é acompanhado por eritema, edema e sangramento gengival. A gengivite pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais prevalente e grave na adolescência, presente em 40% a 60% dos indivíduos. A incidência diminui subsequentemente nas demais faixas etárias. Felizmente, a gengivite pode ser revertida, principalmente através da escovação regular dos dentes e uso de fio dental que reduz o acúmulo da placa bacteriana e do cálculo.

Periodontite

A periodontite é um processo inflamatório que afeta as estruturas de suporte dos dentes (ligamentos periodontais), osso alveolar e cemento. Com a progressão, a periodontite pode desencadear destruição do ligamento periodontal e do osso alveolar e eventual perda do dente. A periodontite está associada à má higiene bucal, o que afeta a composição bacteriana gengival. Os microrganismos Gram-positivos facultativos são encontrados em locais saudáveis, enquanto bactérias anaeróbias e Gram-negativas microaerófilas colonizam a placa dentro de áreas de periodontite ativa. Embora cerca de 300 espécies de bactérias residam na cavidade bucal, a periodontite está intimamente associada a populações de *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*.

Resumo

Doenças dos dentes e das estruturas de suporte

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A cárie é a causa mais comum de perda dentária em pessoas com menos de 35 anos de idade. A causa primária é a destruição da estrutura dentária por produtos finais ácidos da fermentação de açúcares pelas bactérias.
- A gengivite é uma inflamação comum e reversível da mucosa ao redor dos dentes. Ela está associada ao acúmulo de placa dentária e ao cálculo.
- A periodontite é uma doença inflamatória crônica que pode levar à destruição das estruturas de suporte dos dentes com eventual perda de dentição. Ela está associada à higiene bucal inadequada e alteração da microbiota local.

Lesões inflamatórias bucais

Úlceras Aftosas (Aftas)

Essas ulcerações comuns e superficiais da mucosa afetam até 40% da população. Elas são mais frequentes nas duas primeiras décadas de vida, extremamente dolorosas e, muitas vezes, recorrentes. Embora a causa das úlceras aftosas não seja conhecida, elas tendem a se apresentar de forma familiar e podem estar associadas a doença celíaca, doença inflamatória intestinal e doença de Behçet. As lesões podem ser solitárias ou múltiplas; tipicamente, são ulcerações rasas, com uma base hiperêmica e cobertas por um exsudato fino, e circundadas por uma zona estreita de eritema (Fig. 15.1). Na maioria dos casos, desaparecem espontaneamente em 7 a 10 dias, mas podem recidivar.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 15.1 Úlcera aftosa. Ulceração única com halo eritematoso circundando uma membrana amarelada fibrinopurulenta.

Infecções por Vírus Herpes Simples

O vírus herpes simples causa uma infecção primária autolimitada que pode ser reativada quando há comprometimento da resistência imune do hospedeiro. A maioria das infecções herpéticas orofaciais é causada pelo vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1), sendo que as restantes são causadas por HSV-2 (herpes genital). Com as práticas sexuais, o HSV-2 bucal está se tornando cada vez mais comum. As infecções primárias geralmente ocorrem na infância, em crianças entre 2 a 4 anos de idade e muitas vezes são assintomáticas. No entanto, em 10% a 20% dos casos, a infecção primária manifesta-se como gengivoestomatite herpética aguda, com início abrupto de vesículas e ulcerações por toda a cavidade bucal. A maioria dos adultos abriga o HSV-1 na forma latente e o vírus pode ser reativado, resultando na chamada "afta" ou estomatite herpética recorrente. Fatores associados à reativação do HSV incluem traumatismo, alergias, exposição à luz ultravioleta e extremos de temperatura, infecções do trato respiratório

******ebook converter DEMO Watermarks*******

superior, gravidez, menstruação e imunossupressão. Essas lesões recorrentes, que se situam no local da inoculação primária, ou na mucosa adjacente inervada pelo mesmo gânglio, tipicamente aparecem como grupos de pequenas vesículas (1-3 mm). Lábios (herpes labial), orifícios nasais, mucosa bucal, gengiva e palato duro são os locais mais comuns. Embora as lesões geralmente desapareçam dentro de um período de 7 a 10 dias, elas podem persistir em pacientes imunocomprometidos, que podem necessitar de terapia antiviral sistêmica. Morfologicamente, as lesões se assemelham às do herpes esofágico (Fig. 15.8, mais adiante neste capítulo) e às do herpes genital (Cap. 19). As células infectadas ficam balonizadas e apresentam grandes inclusões intranucleares eosinofílicas. As células adjacentes comumente se fundem, formando grandes policarions (sincícios) multinucleados.

Candidíase Bucal (Sapinho)

A candidíase é a infecção fúngica mais comum da cavidade bucal. A *Candida albicans* é um componente normal da microbiota bucal e somente causa doença em circunstâncias incomuns. Os fatores predisponentes incluem:

- Imunossupressão
- Cepa específica de *C. albicans*
- Composição da microbiota bucal

Antibióticos de amplo espectro que alteram a microbiota normal podem promover candidíase bucal. As três formas clínicas principais da candidíase bucal são: pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica. A forma pseudomembranosa é a mais comum e é conhecida como *sapinho*. Essa condição é caracterizada por uma membrana inflamatória superficial, de coloração cinzenta a branca, semelhante ao coalho, composta por microrganismos emaranhados em um exsudado fibrinossupurativo que pode ser facilmente removido revelando uma base eritematosa subjacente. Em indivíduos levemente imunossuprimidos ou debilitados, como os diabéticos, a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

infecção geralmente permanece superficial, mas pode se disseminar para locais profundos em associação à imunossupressão mais grave, que pode ser observada nos receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas ou de órgãos, bem como em pacientes com neutropenia, imunossupressão induzida por quimioterapia ou AIDS.

 Resumo

Lesões inflamatórias bucais

- Úlceras aftosas são úlceras superficiais dolorosas de etiologia desconhecida que podem estar associadas a doenças sistêmicas.
- O vírus herpes simples causa uma infecção autolimitada, que se apresenta a vesículas (aftas, bolhas de febre) que se rompem e curam, sem formação de cicatriz, e frequentemente deixam vírus latente nos gânglios nervosos. A reativação pode ocorrer.
- A candidíase bucal pode ocorrer quando a microbiota bucal é alterada (p. ex., após uso de antibióticos). A doença invasiva pode ocorrer em indivíduos imunossuprimidos.

Lesões proliferativas e neoplásicas da cavidade bucal

Lesões fibrosas proliferativas

Fibromas são massas de tecido fibroso nodular submucoso que se formam quando a irritação crônica resulta em hiperplasia reativa de tecido conjuntivo (Fig. 15.2A). Eles ocorrem mais frequentemente na mucosa bucal, ao longo da linha de mordida. O tratamento é a excisão cirúrgica completa e a remoção da fonte de irritação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

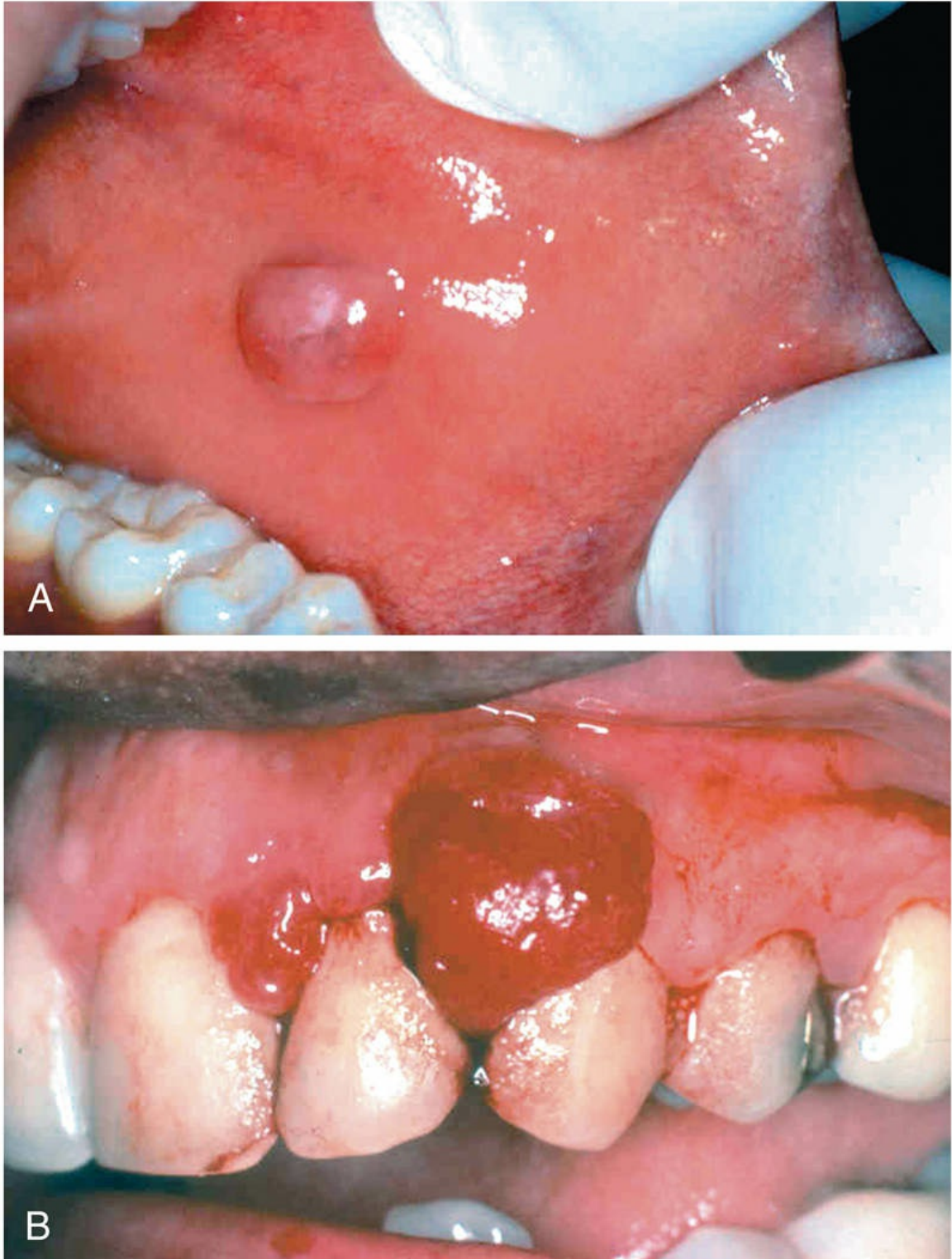



FIGURA 15.2 Proliferações fibrosas. (A) Fibroma. Nódulo exofítico rosa, de consistência macia, na mucosa bucal. (B) Granuloma piogênico. Massa exofítica eritematosa hemorrágica originada na mucosa gengival.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Granuloma piogênico (Fig. 15.2B) é uma lesão inflamatória encontrada na gengiva das crianças, adultos jovens e mulheres grávidas (tumor gravídico). Essas lesões são ricamente vascularizadas e, normalmente, ulceradas, o que lhes confere uma coloração vermelha a arroxeada. Em alguns casos, o crescimento pode ser rápido e aumentar o temor de neoplasia maligna. No entanto, o exame histopatológico demonstra a proliferação de vasos imaturos semelhante àqueles observados no tecido de granulação. Os granulomas piogênicos podem regredir, amadurecer em massas fibrosas densas ou evoluir para um fibroma ossificante periférico. A excisão cirúrgica completa é o tratamento definitivo.

Leucoplasia e Eritroplasia

A leucoplasia é definida pela Organização Mundial de Saúde como "uma mancha ou placa branca que não pode ser removida e não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença". Essa descrição é reservada para as lesões que surgem na cavidade bucal, na ausência de qualquer causa conhecida (Fig. 15.3A). Assim, placas brancas causadas por irritação evidente ou entidades como o líquen plano e a candidíase não são consideradas leucoplasia. Aproximadamente 3% da população mundial apresenta lesões leucoplásicas, das quais 5% a 25% são displásicas e podem progredir para um carcinoma de células escamosas. Assim, até que se prove o contrário por meio de avaliação histopatológica, todas as leucoplasias devem ser consideradas pré-cancerosas. Uma lesão relacionada, mas menos comum, é a *eritroplasia*, que constitui uma área vermelha, aveludada, às vezes uma lesão erodida, de superfície plana ou ligeiramente deprimida em relação à mucosa circundante. A eritroplasia está associada a um risco muito maior de transformação maligna do que a leucoplasia. Embora a leucoplasia e a eritroplasia possam ser observadas em adultos de qualquer idade, elas normalmente acometem pessoas entre as idades de 40 a 70 anos, com preponderância do sexo masculino de 2:1. Embora a etiologia seja multifatorial, o uso do tabaco (cigarros, cachimbos, charutos e tabaco de mascar) é o fator de risco mais comum para o desenvolvimento da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

leucoplasia e da eritroplasia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

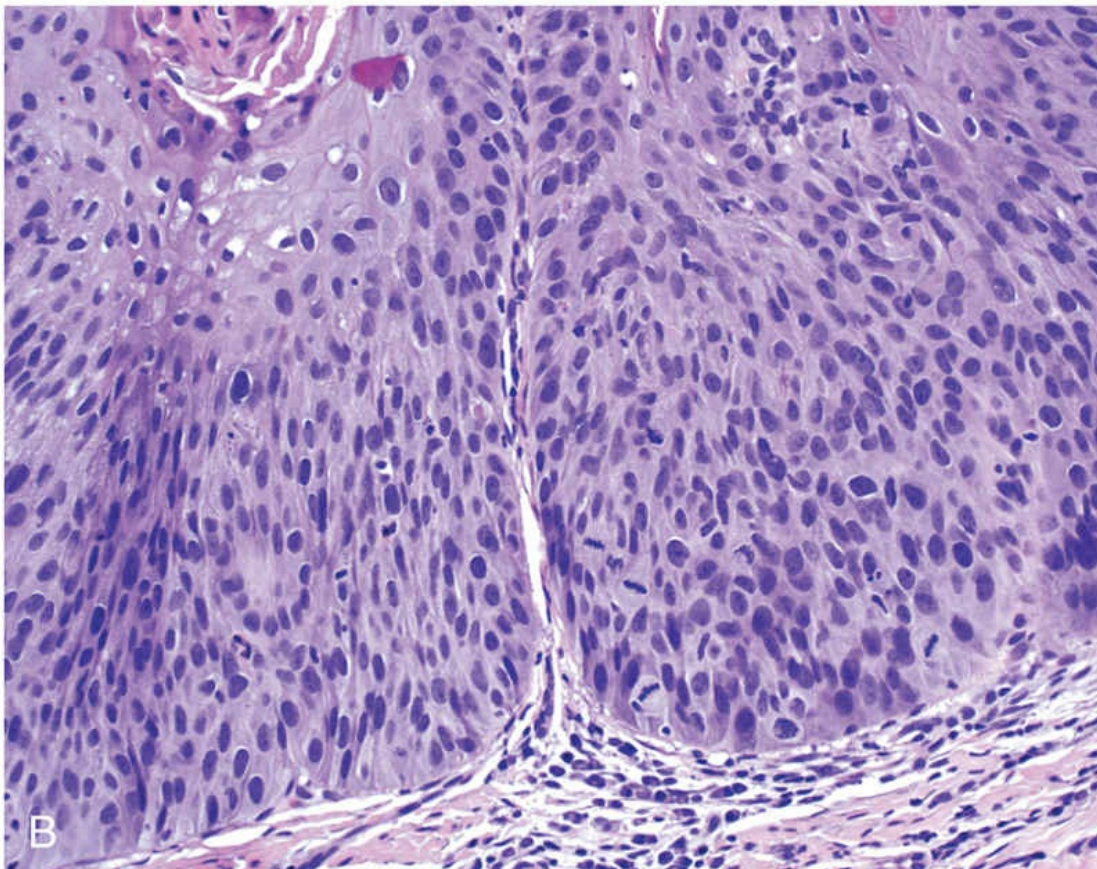
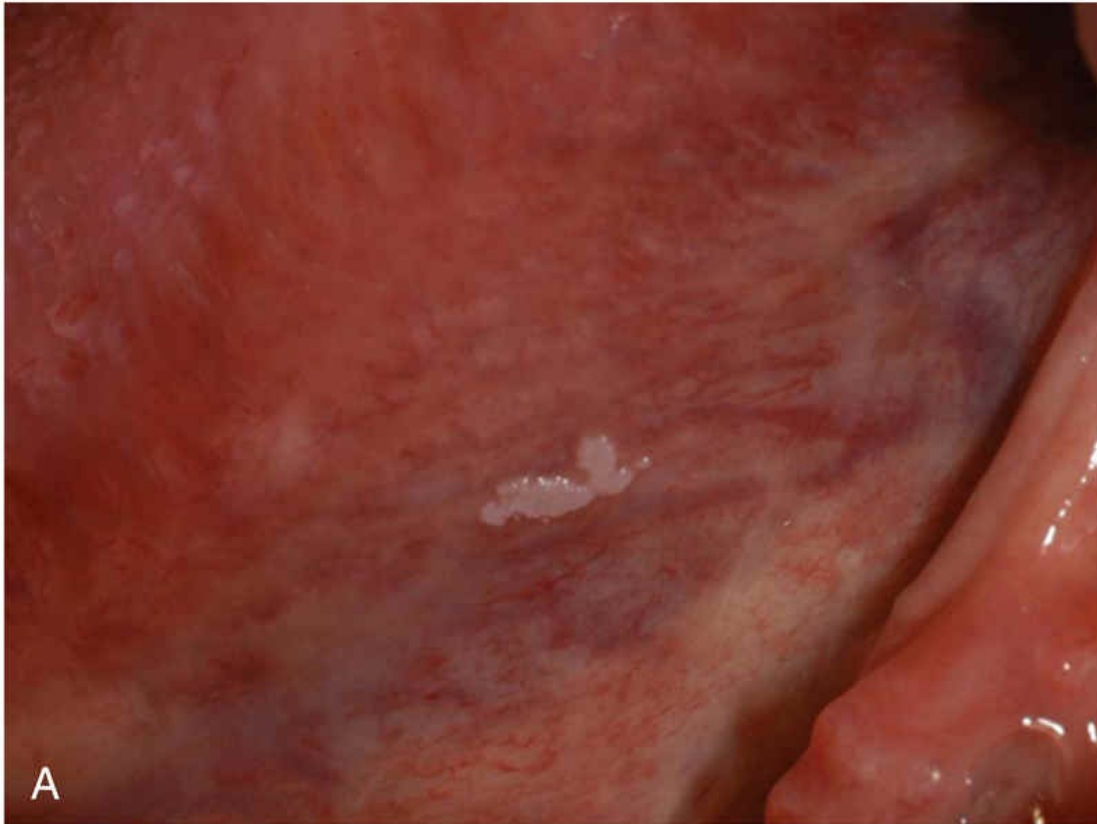



FIGURA 15.3 Leucoplasia. (A) A aparência macroscópica da leucoplasia é altamente variável. Nesse exemplo, a lesão é lisa, com bordas bem demarcadas e elevação mínima. (B) O aspecto histológico da leucoplasia exibe displasia, caracterizada por pleomorfismo nuclear e celular e perda da maturação normal.

Morfologia

O exame histopatológico da leucoplasia e da eritroplasia demonstra um espectro de alterações epiteliais que variam de hiperceratose sobrejacente ao epitélio acantótico, espessado, mas ordenado, e lesões com alterações displásicas acentuadas que, às vezes, se misturam a um carcinoma *in situ* (Fig. 15.3B). As alterações displásicas mais graves estão associadas à eritroplasia, e mais de 50% desses casos sofrem transformação maligna. Com o aumento da displasia e da anaplasia, muitas vezes, um infiltrado de células inflamatórias subjacente, composto por linfócitos e macrófagos, está presente.

Carcinoma de Células Escamosas

Aproximadamente 95% dos cânceres da cavidade bucal são carcinomas de células escamosas, e o restante é composto em grande parte por adenocarcinomas de glândulas salivares. O carcinoma de células escamosas é uma neoplasia epitelial agressiva, que constitui a sexta neoplasia mais comum no mundo atualmente. Apesar dos inúmeros avanços no tratamento, a taxa de sobrevida de longo prazo tem permanecido inferior a 50% nos últimos 50 anos. Essa perspectiva sombria deve-se a vários fatores, principalmente porque o câncer bucal muitas vezes é diagnosticado em estágio avançado.

Múltiplos tumores primários podem estar presentes no diagnóstico inicial, mas frequentemente são detectados mais tarde, a uma taxa estimada de 3% a 7% ao ano; os pacientes que sobrevivem cinco anos após o diagnóstico do tumor inicial apresentam até 35% de chance de desenvolver pelo menos um novo tumor primário dentro desse

******ebook converter DEMO Watermarks*******

intervalo. O desenvolvimento desses tumores secundários pode ser particularmente devastador para pessoas cujas lesões iniciais eram pequenas. Portanto, o acompanhamento e a detecção precoce das novas lesões pré-malignas são essenciais para a sobrevida de longo prazo dos pacientes com carcinoma bucal de células escamosas.

O risco elevado de desenvolvimento de tumores primários adicionais nesses pacientes levou ao conceito de "cancerização de campo". Essa hipótese sugere que os vários tumores primários desenvolvem-se de maneira independente, como resultado de anos de exposição crônica da mucosa a carcinógenos, como o álcool ou o tabaco (descrito mais adiante).

Patogenia

Cânceres de células escamosas da orofaringe surgem através de duas vias patogênicas distintas, uma envolvendo a exposição a carcinógenos e a outra relacionada com infecção por variantes de alto risco do papilomavírus humano (HPV). A exposição carcinogênica decorre principalmente do uso crônico de álcool e tabaco (o fumado e o mascado). Na Índia e no Sudeste Asiático, a mastigação das folhas de betel e noz de areca são fatores predisponentes importantes. O *paan* é uma "poção de bruxa" que contém noz de areca, cal hidratada e tabaco, todos enrolados em uma folha de betel. É provável que estes tumores se originem através de uma via semelhante àquela caracterizada nos tumores associados ao tabagismo no Ocidente. O sequenciamento desses cânceres tem revelado mutações frequentes que carregam uma assinatura molecular consistente com a exposição a carcinógenos do tabaco. Essas mutações frequentemente envolvem *TP53* e os genes que regulam a proliferação das células, como *RAS*. Os tumores relacionados com o HPV tendem a ocorrer nas criptas tonsilares ou na base da língua e abrigar variantes oncogênicas do papilomavírus humano (HPV), particularmente o HPV-16. Esses tumores carregam muito menos mutações do que aqueles associados à exposição ao tabaco e, frequentemente, superexpressam *p16*, um inibidor de cinase dependente de ciclina.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

De forma conservadora, prevê-se que a incidência do HPV associado ao carcinoma de células escamosas da orofaringe superará a incidência do câncer do colo do útero em 2020, em parte porque os locais anatômicos de origem — criptas tonsilares, base da língua e orofaringe — não são facilmente acessíveis ou passíveis de triagem citológica (ao contrário do colo do útero). O prognóstico para os pacientes com tumores positivos para o HPV é melhor do que para aqueles com tumores HPV-negativos. A vacina contra o HPV, que protege contra câncer de colo de útero, oferece esperança para limitar o aumento da frequência de carcinoma orofaríngeo de células escamosas associado ao HPV.

A incidência de carcinoma de células escamosas da cavidade bucal (particularmente na língua) tem aumentado em indivíduos com menos de 40 anos de idade que não apresentam fatores de risco conhecidos. A patogenia neste grupo de pacientes, que não são tabagistas e não estão infectados pelo HPV, é desconhecida.

Morfologia

O carcinoma de células escamosas pode surgir em qualquer parte da cavidade bucal. No entanto, os locais mais comuns são a superfície ventral da língua, o assoalho da boca, o lábio inferior, o palato mole e a gengiva (Fig. 15.4A). Nos estágios iniciais, os cânceres podem aparecer como placas elevadas, firmes, peroladas ou como espessamentos da mucosa irregulares, rugosos ou verrucosos. Qualquer padrão pode estar sobreposto a uma base leucoplásica ou eritroplásica. À medida que essas lesões aumentam, tipicamente formam-se massas ulceradas e salientes com bordas irregulares e endurecidas ou enroladas. A análise histopatológica evidencia que o carcinoma de células escamosas desenvolve-se a partir de lesões precursoras displásicas. Os padrões histopatológicos variam de neoplasias ceratinizantes bem diferenciadas (Fig. 15.4B) até tumores anaplásicos, algumas vezes sarcomatoides. No entanto, o grau de diferenciação histológica, determinado pelo grau relativo de ceratinização, não se correlaciona

******ebook converter DEMO Watermarks*******

necessariamente com o comportamento biológico. Normalmente, o carcinoma de células escamosas bucal infiltra localmente antes de metastatizar. Os linfonodos cervicais são os locais mais comuns de metástase regional; locais frequentes de metástases à distância incluem linfonodos mediastinais, pulmões e fígado.

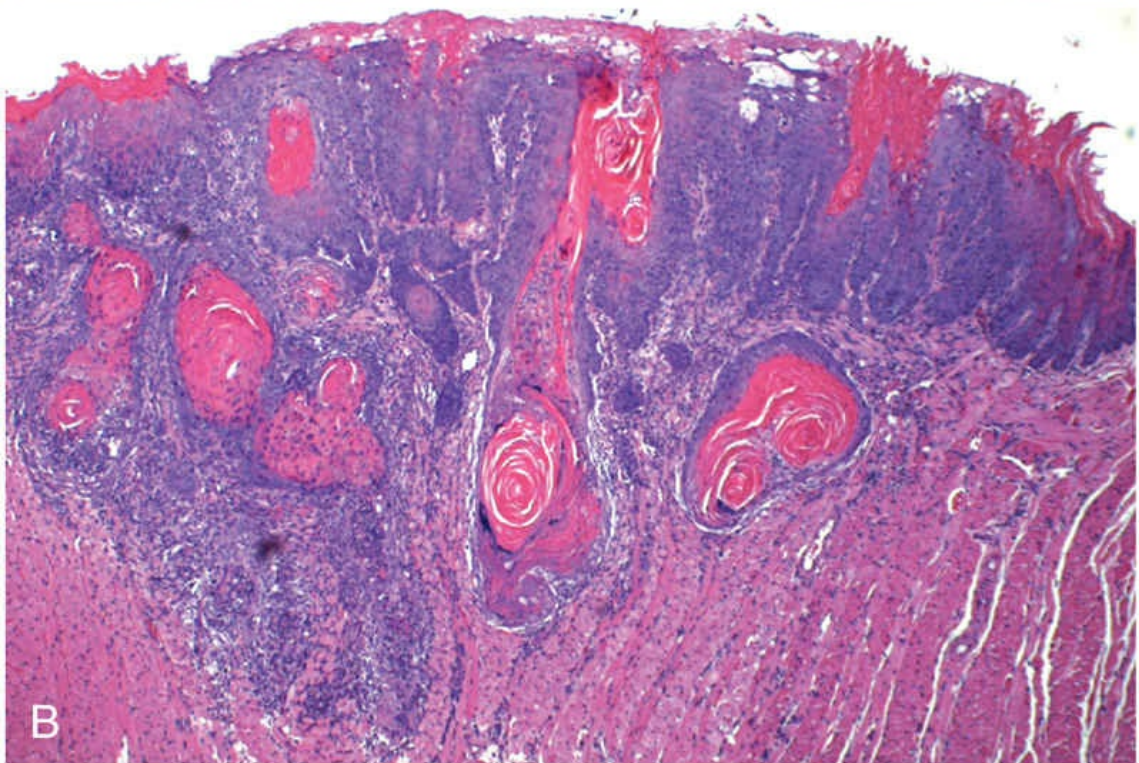
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 15.4 Carcinoma bucal de células escamosas. (A) Aparência macroscópica demonstrando ulceração e endurecimento da mucosa bucal. (B) Aspecto histopatológico demonstrando numerosos ninhos e ilhas de ceratinócitos malignos invadindo o estroma de tecido conjuntivo subjacente.

Resumo

Lesões da cavidade bucal

- Fibromas e granulomas piogênicos são lesões reativas comuns da mucosa bucal.
- Leucoplasia e eritroplasia são placas mucosas que podem sofrer transformação maligna.
- O risco de transformação maligna é maior na eritroplasia (em relação à leucoplasia).
- A maioria dos cânceres da cavidade bucal são carcinomas de células escamosas.
- Carcinomas bucais de células escamosas estão classicamente associados ao consumo de tabaco e álcool, mas a incidência de lesões associadas ao HPV está aumentando.

Doenças das glândulas salivares

Existem três principais glândulas salivares — parótida, submandibular e sublingual — bem como inúmeras glândulas salivares menores distribuídas por toda a mucosa bucal. Uma doença inflamatória ou neoplásica pode se desenvolver em qualquer uma delas.

Xerostomia

A *xerostomia* é definida como boca seca resultante da diminuição na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

produção de saliva. A sua incidência varia entre as populações, mas tem sido descrita em mais de 20% dos indivíduos com idade superior a 70 anos. É uma característica importante da síndrome de Sjögren, um transtorno autoimune que geralmente é acompanhado por olhos secos (Cap. 5). A ausência de secreções salivares também é uma das principais complicações da radioterapia. No entanto, a xerostomia é mais frequentemente observada como um efeito adverso de muitas classes de medicamentos comumente prescritos, incluindo agentes anticolinérgicos, antidepressivos/antipsicóticos, diuréticos, anti-hipertensivos, sedativos, relaxantes musculares, analgésicos e anti-histamínicos. A cavidade bucal pode revelar somente a mucosa seca e/ou atrofia das papilas linguais, com fissuras e ulcerações ou, na síndrome de Sjögren, apresentar também aumento inflamatório concomitante das glândulas salivares. As complicações da xerostomia incluem aumento das taxas de cárie dentária e candidíase, bem como dificuldade de deglutição e de fala.

Sialadenite

A inflamação das glândulas salivares, denominada *sialadenite*, pode ser induzida por trauma, infecção viral ou bacteriana, ou doença autoimune. A forma mais comum de sialadenite viral é a *caxumba*, que pode produzir aumento de todas as glândulas salivares, mas envolve predominantemente as parótidas. A caxumba causa inflamação intersticial marcada por um infiltrado inflamatório mononuclear. Embora, nas crianças, a caxumba seja mais frequentemente uma condição benigna autolimitada, em adultos pode causar pancreatite ou orquite; esta última pode, algumas vezes, provocar esterilidade.

A *mucocele* é a lesão inflamatória mais comum das glândulas salivares e resulta do bloqueio ou ruptura de um ducto da glândula salivar, com consequente extravasamento de saliva para o estroma do tecido conjuntivo circundante. A mucocele ocorre mais frequentemente em crianças pequenas, adultos jovens e idosos, e normalmente se manifesta como um edema flutuante do lábio inferior que pode alterar o tamanho, especialmente em associação a refeições (Fig. 15.5A). O exame histopatológico demonstra um espaço

******ebook converter DEMO Watermarks*******

semelhante a um cisto revestido por tecido de granulação ou tecido conjuntivo fibroso preenchido com mucina e células inflamatórias, particularmente macrófagos (Fig. 15.5B). A excisão completa do cisto e da glândula salivar menor constitui o tratamento definitivo.

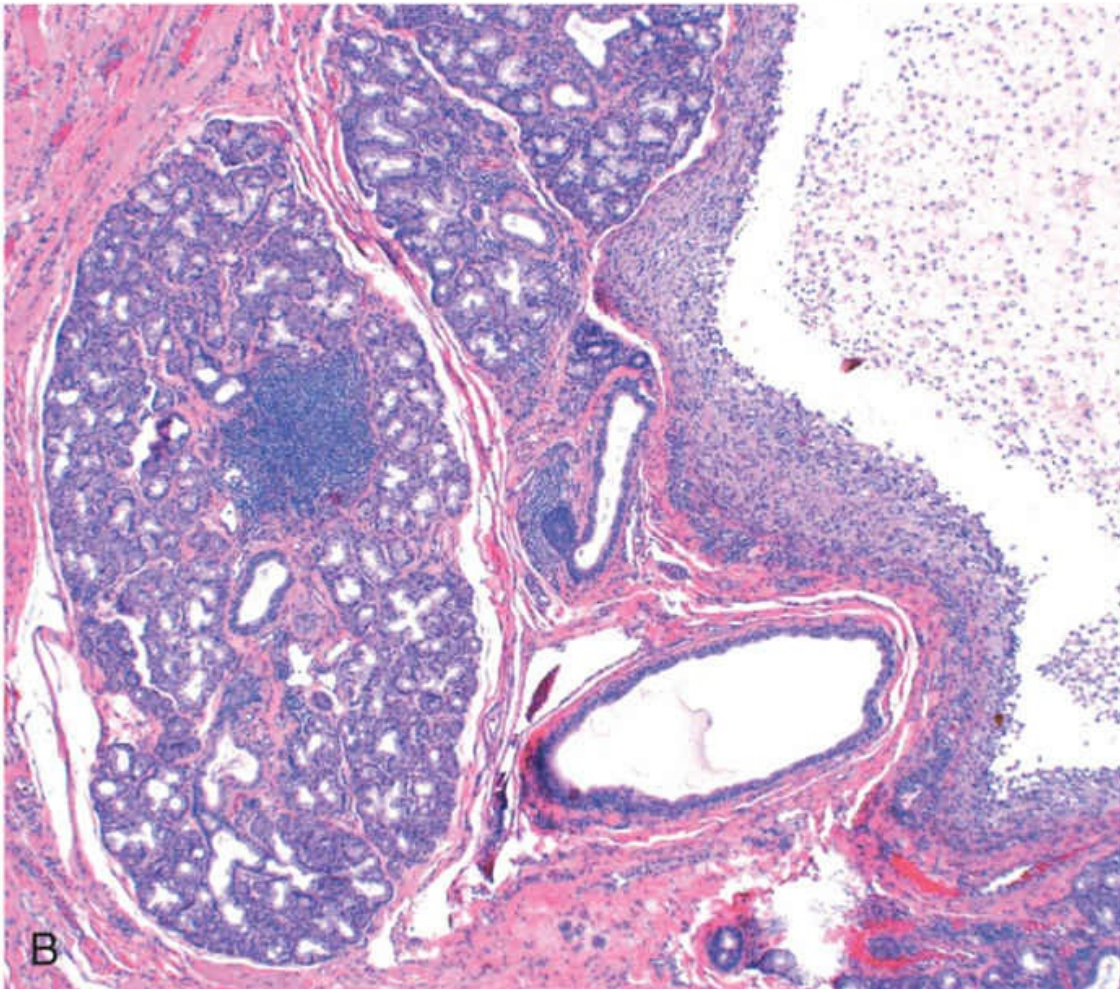
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 15.5 Mucocele. (A) Lesão flutuante preenchida por líquido no lábio inferior subsequente a um trauma. (B) Cavidade semelhante a um cisto (*à direita*) preenchida com material mucinoso e revestida por tecido de granulação em organização. Os ácinos da glândula normal são observados à esquerda.

A *sialadenite bacteriana* é uma infecção comum que mais frequentemente envolve as glândulas salivares maiores, especialmente as glândulas submandibulares. Os patógenos mais frequentes são *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus viridans*. A obstrução do canal por cálculos (sialolitíase) é um antecedente comum para a infecção; pode também ser induzida por restos de alimentos impactados ou por edema decorrente de uma lesão. Desidratação e diminuição da função secretória também predispõem à invasão bacteriana. A desidratação sistêmica, com diminuição das secreções salivares, pode predispor à parotidite bacteriana supurativa em pacientes idosos após uma cirurgia torácica ou abdominal de grande porte. A obstrução e a invasão bacteriana provocam inflamação inespecífica das glândulas afetadas, que pode ser em grande parte intersticial ou, quando induzida por estafilococos ou outros microrganismos piogênicos, pode estar associada à necrose supurativa e formação de abscesso.

A sialadenite autoimune, também chamada síndrome de Sjögren, é discutida no Capítulo 5.

Neoplasias

Apesar da sua morfologia relativamente simples, as glândulas salivares dão origem a, pelo menos, 30 tumores histologicamente distintos (Tabela 15.1). Um pequeno número dessas neoplasias é responsável por mais de 90% dos tumores. Em geral, os tumores de glândulas salivares são relativamente incomuns e representam menos de 2% de todos os tumores humanos. Aproximadamente 65% a 80% têm origem na parótida, 10% na glândula submandibular e o restante nas glândulas salivares menores, incluindo as glândulas sublinguais. Aproximadamente 15% a 30% dos tumores nas glândulas parótidas são malignos. Em contrapartida, cerca de 40% dos tumores submandibulares, 50% dos tumores de glândulas salivares menores e 70% a 90% dos sublinguais são malignos. Então, a probabilidade de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que um tumor de glândula salivar seja maligno é inversamente proporcional, *grosso modo*, ao tamanho da glândula.

Tabela 15.1

Classificação Histopatológica e Prevalência dos Tumores de Glândula Salivar Benignos e Malignos mais Comuns

Benigno	Maligno
Adenoma pleomórfico (50%)	Carcinoma mucoepidermoide (15%)
Tumor de Warthin (5%)	Carcinoma de células acinares (6%)
Oncocitoma (2%)	Adenocarcinoma NOS (6%)
Cistadenoma (2%)	Carcinoma adenoide cístico (4%)
Adenoma de células basais (2%)	Tumor misto maligno (3%)

Dados de Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR: *Surgical pathology of the salivary glands*, Vol 25: *Major problems in pathology*. Filadélfia, 1991, Saunders.

NOS, não especificado.

Tumores das glândulas salivares geralmente ocorrem em adultos, com ligeira predominância no sexo feminino, mas cerca de 5% ocorrem em crianças menores de 16 anos de idade. Em qualquer padrão histológico, as neoplasias da glândula parótida causam edema à frente e abaixo da orelha. Os tumores benignos podem estar presentes durante vários meses até anos, antes de se tornarem clinicamente evidentes, enquanto os cânceres mais frequentemente chamam a atenção imediata, provavelmente devido ao seu crescimento mais rápido. No entanto, não existem critérios confiáveis para diferenciar as lesões benignas das malignas em termos clínicos, e a avaliação histopatológica é essencial.

Adenoma Pleomórfico

Os adenomas pleomórficos são tumores benignos que consistem em uma mistura de células ductais (epiteliais) e mioepiteliais, de forma a exibir tanto diferenciação epitelial como mesenquimal. Os elementos epiteliais estão dispersos por toda a matriz, que pode conter misturas variáveis de tecido mixoide, hialino, condroide (cartilaginoso) e mesmo de tecido ósseo. Em alguns adenomas pleomórficos, os elementos epiteliais são predominantes; em outros,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

eles estão presentes apenas em focos dispersos. A diversidade histológica desse tumor é que dá origem a sua denominação alternativa, embora preterida, de *tumor misto*.

Os adenomas pleomórficos representam cerca de 60% dos tumores na parótida, são menos comuns nas glândulas submandibulares e relativamente raros nas glândulas salivares menores. Apresentam discretas massas móveis de crescimento lento e indolores. Recidivam quando incompletamente excisados. As taxas de recorrência se aproximam de 25% após a enucleação simples do tumor, mas apenas 4% após uma ressecção mais ampla. Em ambas as configurações, a recidiva ocorre devido à falha em reconhecer as extensões minúsculas do tumor nos tecidos moles circundantes.

O carcinoma proveniente de um adenoma pleomórfico é denominado, de forma variável, *carcinoma ex-adenoma pleomórfico ou tumor misto maligno*. A incidência das transformações malignas aumenta com o tempo, cerca de 2% nos tumores presentes em menos de cinco anos até quase 10% naqueles com mais de 15 anos. O câncer normalmente assume a forma de um adenocarcinoma ou carcinoma indiferenciado. Infelizmente, estão entre as neoplasias malignas mais agressivas das glândulas salivares, com taxas de mortalidade de 30% e 50% em cinco anos.

Morfologia

Adenomas pleomórficos geralmente se manifestam como massas arredondadas, bem demarcadas, raramente com dimensões maiores que 6 cm. Embora sejam encapsulados, em alguns locais (particularmente o palato) a cápsula não é totalmente desenvolvida e o seu crescimento expansivo produz protrusões nos tecidos circundantes. Macroscopicamente, a superfície de corte é branco-acinzentada e tipicamente contém áreas mixoides e condroides azuis translúcidas (semelhante à cartilagem). A característica histopatológica mais marcante é a sua típica heterogeneidade. Os elementos epiteliais lembram células ductais ou mioepiteliais organizados em ductos, ácinos, túbulos irregulares, fitas ou até

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mesmo em lâminas. Tipicamente estão dispersos dentro de um fundo semelhante ao mesênquima de tecido mixoide frouxo que contém ilhas de condroide e, raramente, focos de osso (Fig. 15.6). Às vezes, as células epiteliais formam ductos bem desenvolvidos revestidos por células cuboidais a colunares com uma camada subjacente de pequenas células mioepiteliais intensamente cromáticas. Em outros casos, pode haver fitas ou lâminas de células mioepiteliais. Ilhas de epitélio escamoso bem diferenciado também podem estar presentes. Na maioria dos casos, não há nenhuma atividade mitótica ou displasia epitelial evidente. Nenhuma diferença no comportamento biológico foi observada entre os tumores amplamente compostos por elementos epiteliais e aqueles majoritariamente compostos por elementos mesenquimais.

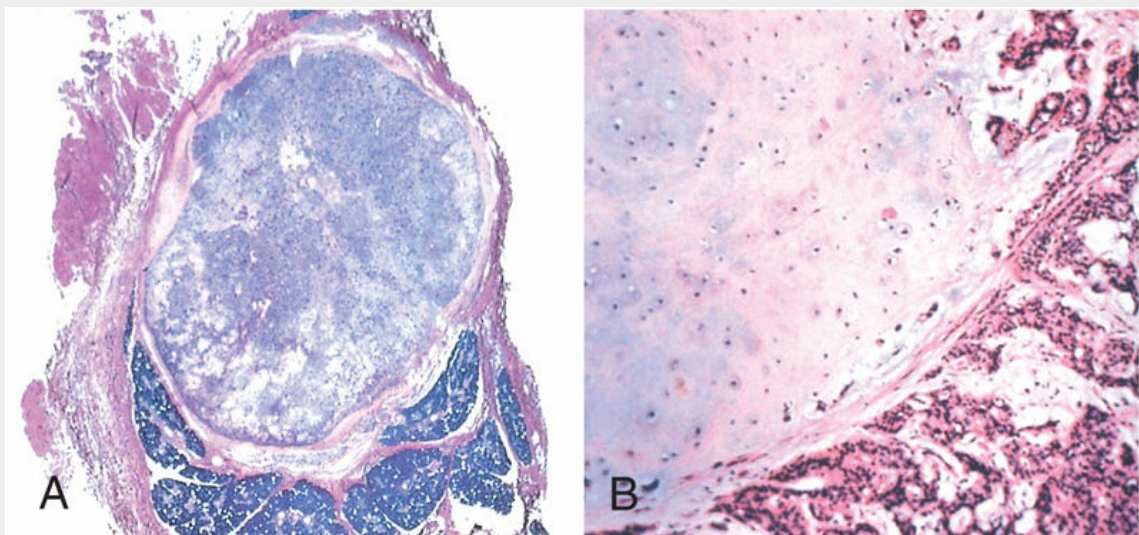



FIGURA 15.6 Adenoma pleomórfico. (A) Vista em pequeno aumento mostrando tumor bem demarcado com parênquima da glândula salivar normal adjacente, intensamente corado. (B) Vista em maior aumento das células epiteliais e células mioepiteliais dentro da matriz condroide.

Carcinoma Mucoepidermoide

Os carcinomas mucoepidermoides são compostos por combinações

******ebook converter DEMO Watermarks*******

variáveis de células escamosas, células secretoras de muco e células intermediárias. Essas neoplasias representam cerca de 15% de todos os tumores de glândulas salivares e, embora ocorram principalmente (60%-70%) nas parótidas, representam uma grande fração das neoplasias de glândulas salivares de outras glândulas, particularmente das glândulas salivares menores. Em geral, o carcinoma mucoepidermoide é a forma mais comum de tumor maligno primário das glândulas salivares.

A evolução clínica e o prognóstico dependem da classificação histológica. Os tumores de baixo grau podem invadir localmente e recidivar em cerca de 15% dos casos, mas raramente metastatizam e oferecem uma taxa de sobrevivência de mais de 90% em 5 anos. Em contrapartida, as neoplasias de alto grau e, menos comumente, os tumores de grau intermediário são invasivos e difíceis de serem excisados. Como resultado, eles recorrem em 25% a 30% dos casos e cerca de 30% metastatizam para locais distantes. A taxa de sobrevivência de 5 anos é de apenas 50%.

Morfologia

Os carcinomas mucoepidermoides podem crescer até 8 cm de diâmetro e, embora sejam aparentemente circunscritos, não apresentam cápsulas bem definidas e frequentemente são infiltrativos. Macroscopicamente, a superfície de corte apresenta uma coloração cinza-pálida a branca e frequentemente exibe pequenos cistos mucinosos. Ao exame histopatológico, esses tumores apresentam cordões, lâminas ou cistos revestidos por células escamosas, mucosas ou intermediárias. Essas últimas representam um tipo de célula híbrida com características escamosas e vacúolos preenchidos por muco, que são facilmente detectados nas colorações para mucina. Citopatologicamente, as células tumorais podem ter aparência benigna, ou altamente anaplásica e inequivocamente malignas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Doenças das glândulas salivares

- Sialadenite (inflamação das glândulas salivares) pode ser causada por traumatismo, infecção (como caxumba) ou uma reação autoimune.
- O adenoma pleomórfico é uma neoplasia com crescimento lento composta por uma mistura heterogênea de células epiteliais e mesenquimais. É normalmente benigno.
- O carcinoma mucoepidermoide é uma neoplasia maligna de agressividade biológica variável composta por uma combinação de células escamosas e mucosas.

Cistos e tumores odontogênicos

Os *cistos odontogênicos* geralmente originam-se a partir de restos do epitélio odontogênico presentes nos maxilares. Ao contrário do restante do esqueleto, os cistos revestidos por epitélio são bastante comuns nos maxilares. Estes cistos são subclassificados como inflamatórios ou de desenvolvimento. Apenas as lesões mais comuns serão descritas aqui, começando pelos cistos de desenvolvimento.

O *cisto dentígero* origina-se em torno da coroa de um dente retido e acredita-se que seja resultado da degeneração do folículo dental (tecido primordial que origina a superfície do esmalte dos dentes). São revestidos por um epitélio escamoso fino, estratificado, que comumente está associado a um infiltrado inflamatório crônico denso no tecido conjuntivo subjacente. A remoção completa é curativa.

Os *ceratocistos odontogênicos* podem ocorrer em qualquer idade, mas são mais frequentes em pessoas entre 10 e 40 anos de idade, com predominância no sexo masculino, mais comumente localizados na parte posterior da mandíbula. A diferenciação do ceratocisto odontogênico de outros cistos odontogênicos é importante porque

******ebook converter DEMO Watermarks*******

localmente ele é agressivo e apresenta alta taxa de recorrência. Ao exame histopatológico, o revestimento do cisto consiste em uma fina camada de epitélio escamoso estratificado paraceratinizado ou ortoceratinizado com uma camada de células basais proeminentes e superfície epitelial luminal ondulada. O tratamento requer a remoção agressiva e completa; as taxas de recidiva de até 60% estão associadas à ressecção inadequada.

Ao contrário dos cistos de desenvolvimento descritos anteriormente, *o cisto periapical* apresenta etiologia inflamatória. Essas lesões extremamente comuns ocorrem no ápice do dente, como resultado de uma pulpite de longa duração, que pode ser causada por cárie avançada ou traumatismo. A necrose do tecido pulpar pode atravessar o comprimento da raiz e alcançar o ápice do dente no osso alveolar circundante, podendo levar a um abscesso periapical. Ao longo do tempo, pode haver desenvolvimento de tecido de granulação (com ou sem revestimento epitelial). As lesões periapicais inflamatórias persistem como resultado de uma infecção bacteriana ou de tecido necrótico na área. O sucesso do tratamento, portanto, requer a remoção completa do material agressor seguido por restauração ou extração do dente.

Os *tumores odontogênicos* constituem um grupo complexo de lesões com diversos aspectos histológicos e comportamentos clínicos. Alguns são verdadeiras neoplasias, benignas ou malignas, enquanto outros são considerados hamartomas. Os tumores odontogênicos são derivados do epitélio odontogênico, ectomesênquima ou ambos. Clinicamente, os dois tumores mais comuns e significativos são o ameloblastoma e o odontoma.

Os *ameloblastomas* surgem do epitélio odontogênico. São lesões tipicamente císticas, de crescimento lento e, apesar de serem localmente invasivas, apresentam uma evolução indolente. Os cistos são revestidos por um epitélio colunar em paliçada que recobre o estroma frouxo com células estreladas. O odontoma, tipo mais comum de tumor odontogênico, origina-se do epitélio, mas apresenta deposição extensa de esmalte e dentina. Os odontomas são curados por excisão local.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Cistos e tumores odontogênicos

- Os maxilares são locais comuns de cistos revestidos por epitélio derivados de remanescentes odontogênicos.
- O ceratocisto odontogênico é localmente agressivo, com alta taxa de recidiva.
- O cisto periapical é uma lesão inflamatória, reativa, associada à cárie ou trauma dentário.
- Os tumores odontogênicos mais comuns são o ameloblastoma e o odontoma.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Esôfago

O esôfago desenvolve-se a partir da porção craniana do intestino anterior primitivo. É um tubo muscular altamente distensível oco que se estende da epiglote à junção gastroesofágica, localizado logo acima do diafragma. Doenças adquiridas do esôfago variam desde cânceres letais até "azia" persistente devido a refluxo gastroesofágico, que pode ser crônica e incapacitante, ou um aborrecimento ocasional.

Doenças obstrutivas e vasculares

Obstrução Mecânica

Atresia, fístulas e duplicações podem ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal. Quando envolvem o esôfago, são descobertas logo após o nascimento, geralmente por causa de regurgitação durante a alimentação. O reparo cirúrgico imediato é necessário. A ausência, ou agenesia, do esôfago é extremamente rara. A atresia, na qual um fino cordão não canalizado substitui um segmento do esôfago, é mais comum. A atresia ocorre mais comumente na bifurcação traqueal, ou próximo dela e, geralmente, está associada a uma fístula que conecta as bolsas esofágicas inferior ou superior a um brônquio ou à traqueia. Essa conexão anormal pode resultar em aspiração, sufocação, pneumonia ou desequilíbrio hidroeletrolítico grave.

A estenose esofágica pode ser congênita ou, mais comumente, adquirida. Quando é adquirida, o estreitamento geralmente é causado por espessamento fibroso da submucosa e atrofia da camada muscular própria. A estenose originada pela inflamação e formação de cicatrizes, pode ser causada por refluxo gastroesofágico crônico, irradiação, ingestão de agentes cáusticos, ou outras formas de injúria grave. A disfagia associada à estenose geralmente é progressiva; a dificuldade para comer sólidos normalmente ocorre muito antes dos problemas com os líquidos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Obstrução Funcional

A distribuição eficiente de alimentos e líquidos para o estômago requer uma onda coordenada de contrações peristálticas. A *dismotilidade esofágica* interfere nesse processo e pode apresentar diversas formas, mas todas são caracterizadas por contração descoordenada ou espasmo muscular. Como há aumento do estresse da parede do esôfago, o espasmo também pode causar a formação de um pequeno divertículo. A dismotilidade pode ser separada em várias formas dependendo do caráter das anormalidades contráteis.

A acalasia é caracterizada pela tríade de relaxamento incompleto do esfíncter esofágico inferior (EEI), aumento do tônus do EEI e aperistalsia do esôfago. A acalasia primária é causada pela falha de neurônios inibitórios do esôfago distal e é, por definição, idiopática. Alterações degenerativas na inervação neural, tanto intrínsecas ao esôfago ou do nervo vago extraesofágico ou do núcleo motor dorsal do vago, podem causar acalasia secundária. Esta acalasia pode ocorrer na doença de Chagas, na qual a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* causa a destruição do plexo mioentérico, falha de relaxamento do EEI e dilatação do esôfago. Plexos mioentéricos duodenal, colônico e uretérico também podem ser acometidos pela doença de Chagas. Uma doença semelhante à acalasia pode ser causada por neuropatia autonômica diabética; doenças infiltrativas como tumores malignos, amiloidose ou sarcoidose, e lesões do núcleo motor dorsal, que podem ser produzidas pela pólio ou por ablação cirúrgica.

Ectopia

Os tecidos ectópicos (resquícios de desenvolvimento) são comuns no trato gastrointestinal. O local mais frequente de mucosa gástrica ectópica é o terço superior do esôfago, onde é chamado *heterotopia gástrica*. Embora a presença desse tecido geralmente seja assintomática, o ácido liberado pela mucosa gástrica no interior do esôfago pode resultar em disfagia, esofagite, esôfago de Barrett ou, raramente, adenocarcinoma. Na *heterotopia gástrica*, pequenas placas de mucosa gástrica ectópica são encontradas no intestino delgado, particularmente dentro de um divertículo de Meckel, ou cólon, e pode

******ebook converter DEMO Watermarks*******

se manifestar por meio de perda de sangue oculto devido à lesão local causada pela secreção ácida.

Varizes Esofágicas

Em vez de retornar diretamente para o coração, o sangue venoso do trato gastrointestinal é distribuído para o fígado através da veia porta antes de atingir a veia cava inferior. Esse padrão circulatório é responsável pelo efeito de primeira passagem, no qual os fármacos e outros materiais absorvidos no intestino são processados pelo fígado antes de entrar na circulação sistêmica. **As doenças que impedem o fluxo sanguíneo portal causam hipertensão portal, o que pode levar ao desenvolvimento de varizes esofágicas, uma causa importante de hemorragia maciça, frequentemente fatal.**

Patogenia

Um dos poucos locais onde as circulações venosa esplâncnica e sistêmica podem se comunicar é o esôfago. A hipertensão portal induz o desenvolvimento de canais colaterais que possibilitam que o sangue portal desvie para a veia cava. No entanto, essas veias colaterais dilatam os plexos venosos subepitelial e submucoso no interior da parte distal do esôfago. Esses vasos, chamados *varizes*, desenvolvem-se em 50% dos pacientes cirróticos, mais comumente associados à doença hepática alcoólica. Em todo o mundo, a esquistossomose hepática é a segunda causa mais comum de varizes. Uma análise mais detalhada da hipertensão portal é discutida no Capítulo 16.

Morfologia

As varizes podem ser detectadas por angiografia, mas são mais comumente detectadas durante a endoscopia (Fig. 15.7A e B) e aparecem como veias dilatadas tortuosas dentro da submucosa na parte distal do esôfago e proximal do estômago (Fig. 15.7C e D). A mucosa sobrejacente pode estar íntegra ou ulcerada e necrótica, particularmente se houver uma ruptura.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

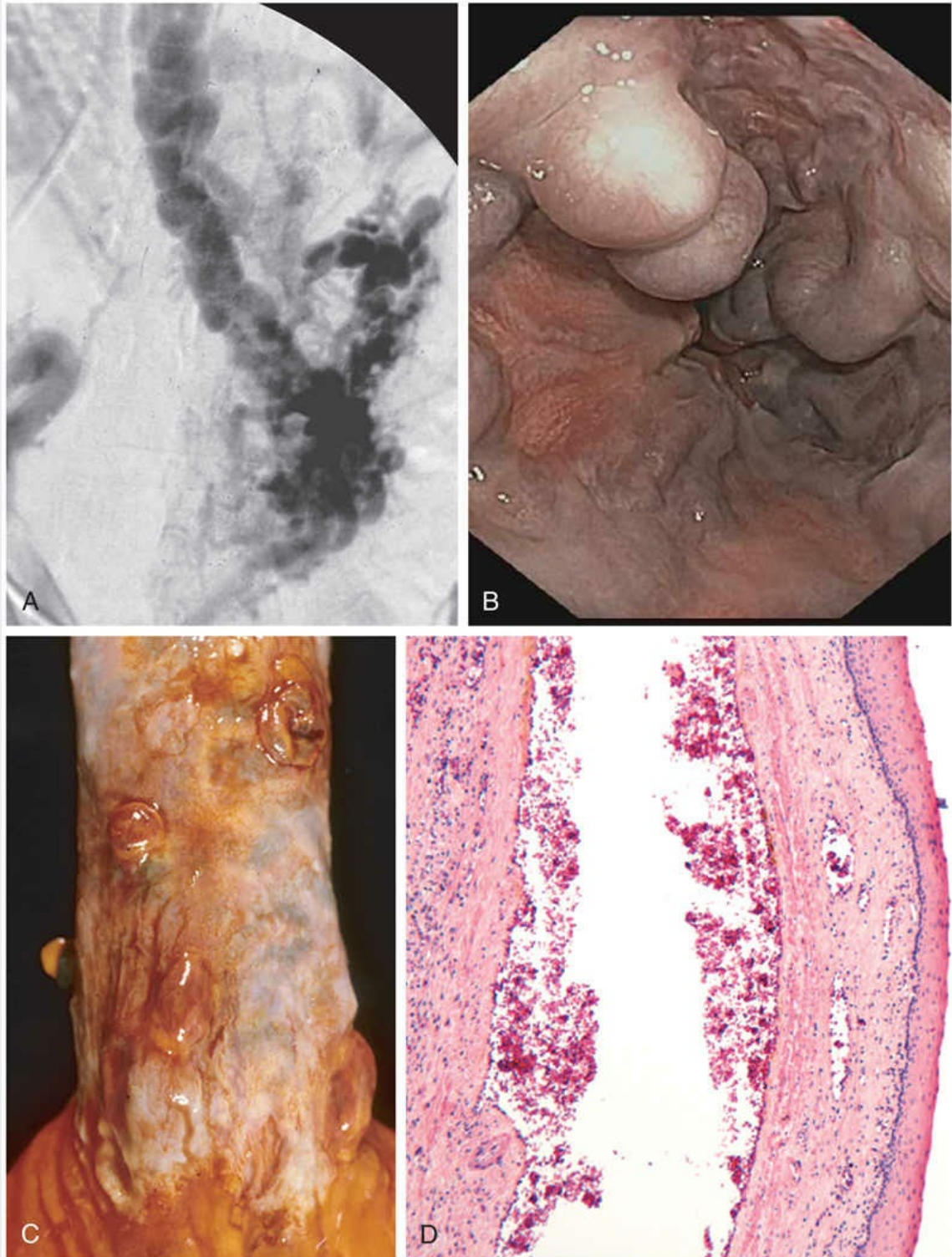



FIGURA 15.7 Varizes esofágicas. (A) Angiograma mostrando várias varizes esofágicas tortuosas. (B) Embora a angiografia seja impressionante, a endoscopia é mais comumente usada para identificar varizes. (C) Varizes colapsadas estão presentes nesse espécime *post-mortem* que corresponde ao angiograma em (A). As áreas polipoides são os locais de hemorragia varicosa que foram

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ligados com bandas. (D) Varizes dilatadas sob a mucosa escamosa intacta.

Características Clínicas

As varizes frequentemente são assintomáticas, mas a sua ruptura pode levar a hematêmese maciça e morte. Portanto, a ruptura das varizes constitui uma emergência médica. Apesar da intervenção, até metade dos pacientes morre a partir do primeiro episódio de sangramento, seja por consequência direta da hemorragia ou devido ao coma hepático desencadeado pela carga proteica que resulta do sangramento intraluminal, bem como por choque hipovolêmico. Entre aqueles que sobrevivem, episódios adicionais de hemorragia, cada um potencialmente fatal, ocorrem em até 20% dos casos.

Esofagite

Lacerações Esofágicas, Lesão da Mucosa e Infecções

As lacerações esofágicas mais comuns são as *lacerações de Mallory-Weiss,* que estão frequentemente associadas a náuseas graves ou vômitos. Normalmente, um relaxamento reflexo da musculatura gastroesofágica precede a onda contrátil antiperistáltica associada aos vômitos. Esse relaxamento pode falhar durante vômitos prolongados, o que resulta em refluxo do conteúdo gástrico que causa estiramento da parede do esôfago e ruptura. Os pacientes geralmente apresentam hematêmese.

As lacerações razoavelmente lineares da síndrome de Mallory-Weiss apresentam-se orientadas longitudinalmente e, geralmente, cruzam a junção gastroesofágica. Essas rupturas superficiais geralmente cicatrizam rapidamente, sem intervenção cirúrgica. Por outro lado, lacerações esofágicas transmurais graves (*síndrome de Boerhaave*) resultam em mediastinite, são catastróficas e exigem intervenção cirúrgica imediata.

Esofagite Química e Infecciosa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A mucosa escamosa estratificada do esôfago pode ser lesada por várias substâncias irritantes, como álcool, ácidos corrosivos ou alcalinos, líquidos excessivamente quentes e tabagismo. Medicamentos em comprimidos, mais comumente doxiciclina e bisfosfonatos, podem aderir ao revestimento do esôfago e se dissolver, em vez de passarem imediatamente para o estômago, o que causa uma condição denominada esofagite induzida por comprimidos. A esofagite causada por lesão química geralmente causa apenas dor autolimitada, particularmente odinofagia (dor à deglutição). Hemorragia, constrição ou perfuração podem ocorrer em casos graves. A lesão esofágica iatrogênica pode ser causada por quimioterapia citotóxica, radioterapia ou doença do enxerto *versus* hospedeiro. As alterações morfológicas são inespecíficas e consistem em ulceração e inflamação aguda. A irradiação causa dano aos vasos sanguíneos o que adiciona um elemento de lesão isquêmica.

A esofagite infecciosa pode ocorrer em pessoas saudáveis, mas é mais frequente entre aqueles que estão debilitados ou imunossuprimidos. Nesses pacientes, a infecção do esôfago pelo vírus herpes simples, citomegalovírus (CMV) ou fungos é comum. Entre os fungos, a *Candida* é o patógeno mais comum, embora mucormicose e aspergilose também possam ocorrer. O esôfago também pode estar envolvido nas doenças descamativas cutâneas, como o penfigoide bolhoso e a epidermólise bolhosa e, raramente, na doença de Crohn.

A infecção por fungos ou bactérias pode ser primária ou a complicação de uma úlcera preexistente. Bactérias bucais não patogênicas frequentemente são encontradas em leitos de úlcera, enquanto os microrganismos patogênicos, que são responsáveis por cerca de 10% dos casos de esofagite infecciosa, podem invadir a lâmina própria e causar necrose da mucosa sobrejacente. A candidíase, na sua forma mais avançada, caracteriza-se por pseudomembranas aderentes, branco-acinzentadas, compostas por hifas de fungos densamente emaranhadas e células inflamatórias que cobrem a mucosa esofágica.

O aspecto endoscópico geralmente fornece uma pista para a identidade do agente infeccioso na esofagite viral. Os herpes-vírus

******ebook converter DEMO Watermarks*******

normalmente causam úlceras em saca-bocado (Fig. 15.8B) e, à análise histopatológica, são observadas inclusões virais nucleares dentro de células epiteliais em degeneração na borda da úlcera (Fig. 15.8C). Em contraste, o CMV causa ulcerações mais rasas. A biópsia dessas lesões mostra inclusões nucleares e citoplasmáticas características dentro do endotélio capilar e das células estromais (Fig. 15.8D). A coloração imuno-histoquímica para antígenos virais pode ser utilizada como ferramenta auxiliar de diagnóstico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

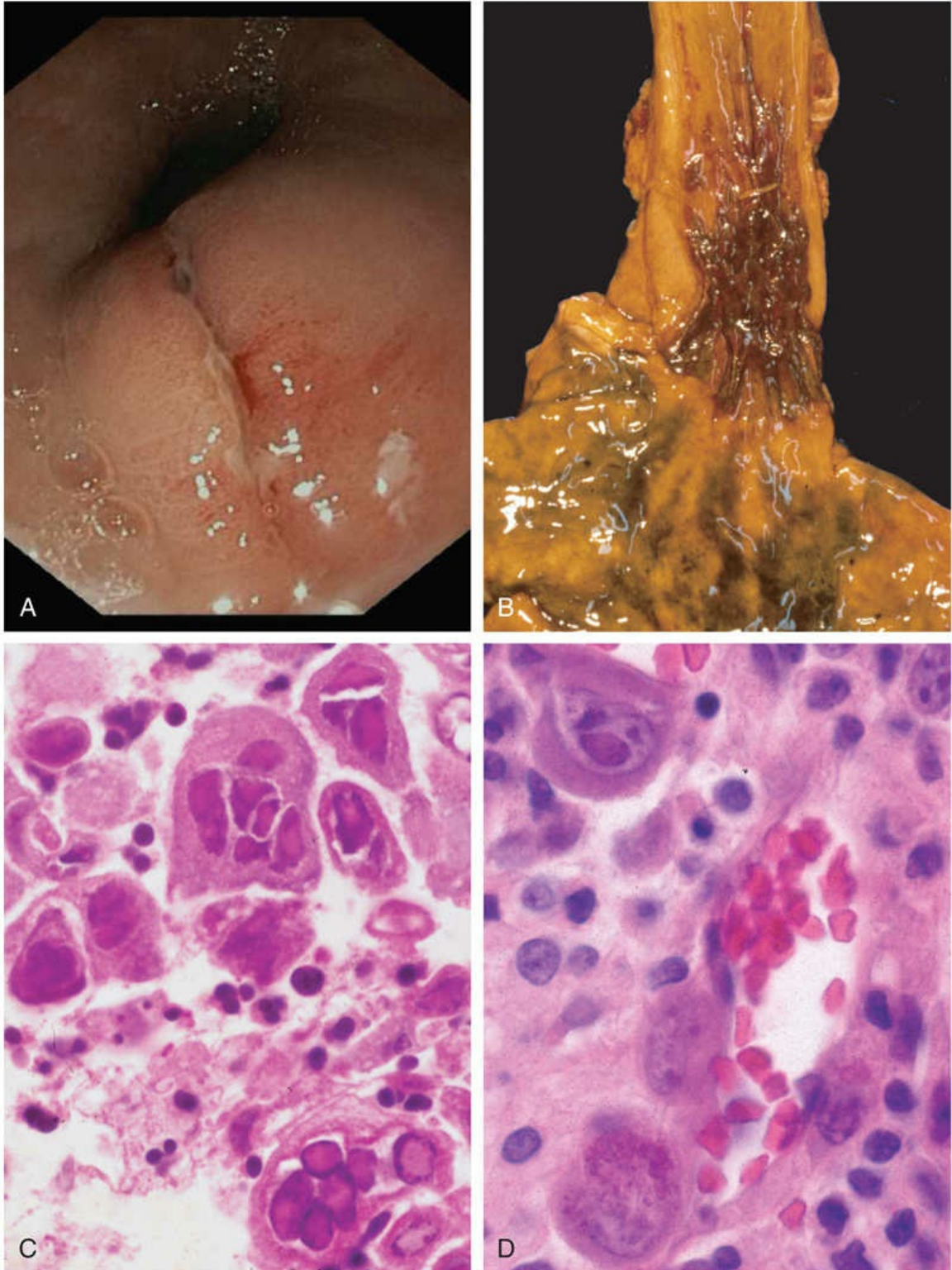



FIGURA 15.8 Esofagite viral e traumática. (A) Vista endoscópica de uma ruptura de Mallory-Weiss orientada longitudinalmente. Estas lacerações superficiais variam de milímetros a vários centímetros de comprimento. (B) Espécie *post-mortem* com múltiplas úlceras herpéticas na parte distal do esôfago. (C) Células escamosas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

multinucleadas contendo inclusões nucleares do herpes-vírus. (D) Células endoteliais infectadas por citomegalovírus com inclusões nucleares e citoplasmáticas. (Imagem endoscópica. Cortesia da Dr. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)

Esofagite de Refluxo

O refluxo do conteúdo gástrico para a parte inferior do esôfago é a causa mais frequente de esofagite e a doença gastrointestinal mais comum apresentada por pacientes em ambiente ambulatorial nos Estados Unidos. A condição clínica associada é denominada *doença do refluxo gastroesofágico* (DRGE). O epitélio escamoso estratificado do esôfago é resistente à abrasão dos alimentos, mas é sensível ao ácido. As glândulas submucosas da parte proximal e distal do esôfago contribuem para a proteção da mucosa por meio da secreção de mucina e bicarbonato. Mais importante, o alto tônus do esfíncter esofágico inferior protege contra refluxo do conteúdo gástrico ácido, que está sob pressão positiva.

Patogenia

O refluxo do suco gástrico é central para o desenvolvimento da lesão da mucosa na DRGE. Em casos graves, o refluxo biliar duodenal pode exacerbar o dano. Condições que diminuem o tônus do esfíncter esofágico inferior ou aumentam a pressão abdominal contribuem para a DRGE e incluem o consumo de álcool e tabaco, obesidade, depressores do sistema nervoso central, gravidez, hérnia de hiato (discutida adiante), esvaziamento gástrico retardado e aumento do volume gástrico. Em muitos casos, nenhuma causa definitiva é identificada.

Morfologia

Uma hiperemia simples, evidente para o endoscopista como vermelhidão, pode ser a única alteração. Na DRGE leve, a histologia da mucosa frequentemente está normal. Na doença mais significativa, os eosinófilos são recrutados para a mucosa escamosa,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

seguidos por neutrófilos, que geralmente estão associados à lesão mais grave (Fig. 15.9A). A hiperplasia da zona basal, que excede 20% da espessura epitelial total e o alongamento das papilas da lâmina própria que podem se estender até o terço superior do epitélio, também pode estar presente.

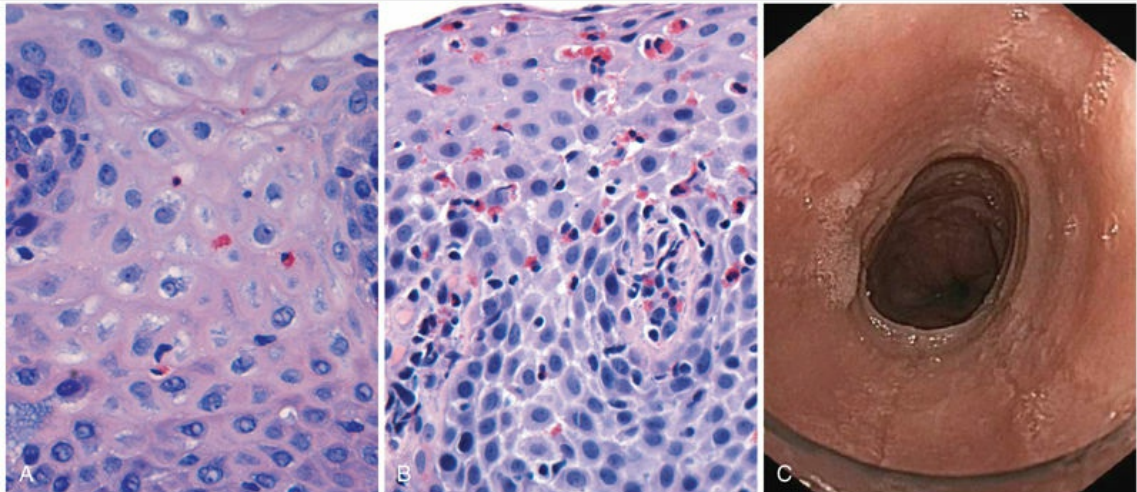



FIGURA 15.9 Esofagite. (A) Esofagite de refluxo com eosinófilos intraepiteliais dispersos. (B) Esofagite eosinofílica com numerosos eosinófilos intraepiteliais. (C) Endoscopia revela anéis circunferenciais na parte proximal do esôfago deste paciente com esofagite eosinofílica. (Imagem endoscópica. Cortesia da Dra. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)

Características Clínicas

A DRGE é mais comum em adultos com mais de 40 anos de idade, mas também ocorre em lactentes e crianças. Os sintomas mais frequentemente relatados são azia, disfagia e, menos frequentemente, regurgitação visível de conteúdo gástrico com sabor ácido. Raramente, a DRGE crônica é pontuada por ataques de dor torácica, tão graves, que podem ser confundidos com cardiopatias. O tratamento com inibidores da bomba de prótons reduz a acidez gástrica e, tipicamente, proporciona alívio sintomático. Embora a gravidade dos sintomas não esteja intimamente relacionada com o grau do dano histológico, este

******ebook converter DEMO Watermarks*******

último tende a aumentar com a duração da doença. Complicações da esofagite de refluxo incluem ulceração do esôfago, hematêmese, melena, desenvolvimento de constrições e esôfago de Barrett, uma lesão precursora do carcinoma de esôfago.

A *hérnia de hiato* caracteriza-se pela separação do pilar do diafragma e a protrusão do estômago, em direção ao tórax, através da abertura resultante. Hérnias de hiato congênitas são reconhecidas em lactentes e crianças, mas muitas são adquiridas mais tardiamente na vida. Hérnia de hiato é sintomática em menos de 10% dos adultos e os sintomas, quando presentes, são semelhantes aos da DRGE, pois a hérnia de hiato pode causar incompetência do EEI.

Esofagite Eosinofílica

A esofagite eosinofílica é um distúrbio crônico imunomediado que está sendo cada vez mais reconhecido. Os sintomas incluem impactação alimentar e disfagia em adultos e intolerância alimentar ou sintomas semelhantes à DRGE em crianças. A principal característica histológica é a infiltração epitelial por grande número de eosinófilos, particularmente na superfície (Fig. 15.9B) e em locais distantes da junção gastroesofágica. Sua abundância pode ajudar a diferenciar a esofagite eosinofílica da DRGE, doença de Crohn e outras causas de esofagite. Endoscopicamente a observação de anéis evidentes nas porções superior e média do esôfago (Fig. 15.9C) também pode ajudar a distinguir a esofagite eosinofílica da DRGE. Os pacientes com esofagite eosinofílica são tipicamente refratários ao tratamento com inibidores da bomba de prótons em doses elevadas. *A maioria dos pacientes é atópica, e muitos apresentam dermatite atópica, rinite alérgica, asma ou eosinofilia periférica modesta*. Os tratamentos incluem restrições alimentares para evitar a exposição a alérgenos alimentares, como leite de vaca e produtos à base de soja, e corticosteroides tópicos ou sistêmicos.

Esôfago de Barrett

O esôfago de Barrett é uma complicação da DRGE crônica que se caracteriza por metaplasia intestinal dentro da mucosa escamosa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

esofágica. A incidência do esôfago de Barrett está aumentando; estima-se que ocorra em até 10% das pessoas com DRGE sintomática. Os homens caucasianos entre 40 e 60 anos são acometidos com mais frequência. A maior preocupação em relação ao esôfago de Barrett é o *potencial aumento do risco de desenvolvimento de adenocarcinoma de esôfago*. Estudos moleculares sugerem que o epitélio de Barrett pode abrigar maior semelhança genética com o adenocarcinoma do que com o epitélio esofágico normal, consistente com a hipótese de que o esôfago de Barrett é um precursor direto do câncer. Assim, a *displasia* epitelial, considerada uma lesão pré-invasiva, desenvolve-se em 0,2% a 1% das pessoas com esôfago de Barrett a cada ano; sua incidência aumenta com a duração dos sintomas e o aumento da idade do paciente. Embora a grande maioria dos adenocarcinomas esofágicos esteja associada ao esôfago de Barrett, deve-se notar que a maioria dos indivíduos com esôfago de Barrett não desenvolve câncer de esôfago.

Morfologia

O esôfago de Barrett é reconhecido endoscopicamente como línguas ou placas de mucosa vermelha aveludada que se estendem para cima a partir da junção gastroesofágica (Fig. 15.10A). Essa mucosa metaplásica alterna-se com a mucosa lisa residual, pálida, escamosa (esofágica) proximalmente e faz interface com a mucosa colunar castanha clara (gástrica) distalmente (Fig. 15.10B e C). Os endoscópios de alta resolução aumentaram a sensibilidade da detecção do esôfago de Barret.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

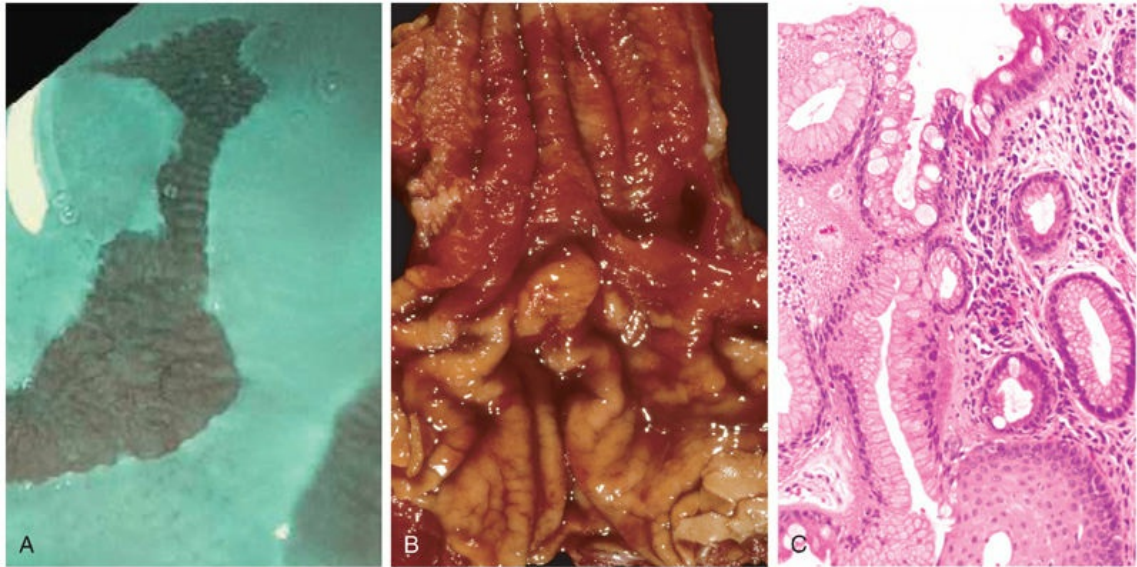



FIGURA 15.10 Esôfago de Barrett. (A) Imagens de banda estreita do esôfago de Barrett durante a endoscopia. Observe as ilhas acastanhadas da metaplasia ectópica na mucosa escamosa azulada. (B) Imagem macroscópica do esôfago de Barrett (compare com a Fig. 15.7C). Apenas algumas áreas de mucosa escamosa pálida permanecem dentro da mucosa predominantemente metaplásica e avermelhada da parte distal do esôfago. (C) Aspecto histológico da junção gastroesofágica no esôfago de Barrett. Observe a transição entre a mucosa escamosa esofágica (*inferior à direita*) e a mucosa metaplástica contendo células caliciformes (*superior*). (Imagem endoscópica. Cortesia da Dra. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)

A maioria dos especialistas exige tanto evidências endoscópicas de anormalidade da mucosa acima da junção gastroesofágica como metaplasia gástrica ou intestinal, histologicamente documentada, para diagnóstico de esôfago de Barrett. A característica definidora da metaplasia intestinal e do esôfago de Barret é a presença de células caliciformes, que apresentam vacúolos mucosos distintos que se coram em azul-pálido no HE, e que, com o restante do citoplasma, dão a forma de um cálice de vinho (Fig. 15.10C). A displasia é classificada como de baixo ou alto grau, com base em critérios morfológicos. O carcinoma intramucoso é caracterizado pela invasão de células epiteliais neoplásicas da lâmina própria.

Características Clínicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O diagnóstico de esôfago de Barret geralmente é influenciado por sintomas de DRGE e requer endoscopia e biópsia. A melhor opção de manejo é uma questão em debate, mas a maioria dos clínicos recomenda endoscopia periódica de acompanhamento com biópsia para detecção de displasia. A displasia é frequentemente tratada e lesões mais avançadas, incluindo a displasia de alto grau e o carcinoma intramucoso, sempre requerem intervenção terapêutica. As modalidades disponíveis incluem ressecção cirúrgica (*esofagectomia*); abordagens mais recentes incluem terapia fotodinâmica, ablação por radiofrequência e mucosectomia endoscópica.

Tumores do esôfago

Duas variantes morfológicas são responsáveis pela maioria dos cânceres de esôfago: adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas. Em todo o mundo, o carcinoma de células escamosas é mais comum, mas o adenocarcinoma está em ascensão. Outros tumores raros não são discutidos aqui.

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma de esôfago geralmente surge em um plano associado ao esôfago de Barrett e DRGE de longa duração. O risco de desenvolvimento de um adenocarcinoma é mais alto em pacientes com displasia documentada e nos tabagistas, obesos, que tenham sido submetidos à radioterapia prévia. Nos Estados Unidos, o adenocarcinoma de esôfago ocorre mais frequentemente em indivíduos caucasianos e exibe um forte viés de gênero, sendo sete vezes mais comum em homens. No entanto, a incidência tem uma variação de 60 vezes em todo o mundo, com as mais altas taxas em países ocidentais, como Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Austrália e Holanda, e mais baixas na Coreia, Tailândia, Japão e Equador. Nos países onde o adenocarcinoma do esôfago é mais comum, a incidência tem aumentado significativamente desde 1970, mais rapidamente do que qualquer outro câncer. Consequentemente, o adenocarcinoma esofágico, que representava menos de 5% dos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cânceres esofágicos antes de 1970, atualmente é responsável por metade de todos os cânceres de esôfago em alguns países ocidentais, inclusive nos Estados Unidos.

Patogenia

Os estudos moleculares sugerem que a progressão do esôfago de Barrett para adenocarcinoma ocorre ao longo de um período prolongado por meio da aquisição gradual de alterações genéticas e epigenéticas. Esse modelo é sustentado pela observação de que os clones epiteliais, identificados na metaplasia de Barrett não displásica, persistem e acumulam mutações durante a progressão para displasia e carcinoma invasivo. As anormalidades cromossômicas e a mutação de *TP53* frequentemente estão presentes nos estágios iniciais do adenocarcinoma de esôfago. Alterações genéticas adicionais e inflamação também são consideradas fatores que contribuem para a progressão tumoral.

Morfologia

O adenocarcinoma de esôfago geralmente ocorre no terço distal do esôfago e pode invadir a cárdia gástrica adjacente (Fig. 15.11A). Embora lesões iniciais possam se apresentar como placas planas ou elevadas na mucosa íntegra, os tumores podem formar grandes massas exofíticas, difusamente infiltrativas ou que ulceram e invadem profundamente. Ao exame microscópico, o esôfago de Barrett frequentemente está adjacente ao tumor. Os tumores tipicamente produzem mucina e formam glândulas (Fig. 15.11B).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

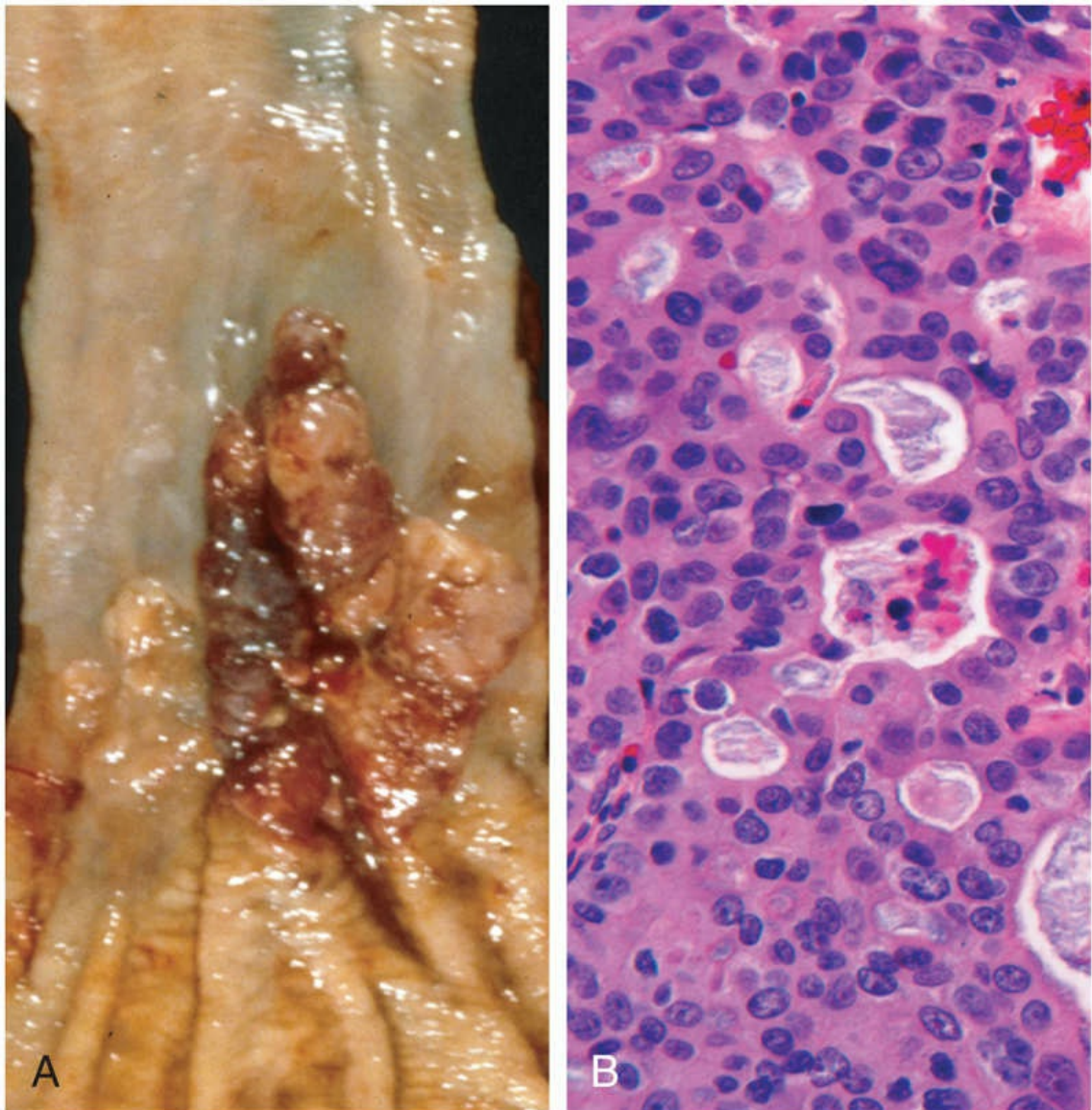



FIGURA 15.11 Adenocarcinoma do esôfago. (A) O adenocarcinoma geralmente ocorre distalmente e, como neste caso, frequentemente envolve a cárdia gástrica. (B) Adenocarcinoma esofágico em crescimento como glândulas agrupadas intimamente.

Características Clínicas

Os pacientes apresentam, mais comumente, dor ou dificuldade de deglutição, perda de peso progressiva, dor torácica ou vômitos. No momento em que os sinais e sintomas aparecem, o tumor geralmente já invadiu os vasos linfáticos submucosos. Como resultado do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

diagnóstico em fase avançada, a taxa global de sobrevida em 5 anos é inferior a 25%. Em contraste, a sobrevida de 5 anos se aproxima de 80% nos poucos pacientes com adenocarcinoma limitado à mucosa ou submucosa.

Carcinoma de Células Escamosas

Nos Estados Unidos, o carcinoma de células escamosas de esôfago geralmente ocorre em adultos com mais de 45 anos de idade e afeta os homens quatro vezes mais frequentemente do que as mulheres. Os fatores de risco incluem o consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, pobreza, lesão esofágica cáustica, acalasia, síndrome de Plummer-Vinson, consumo frequente de bebidas muito quentes e radioterapia mediastinal prévia. É quase seis vezes mais comum em afro-americanos do que em caucasianos — uma disparidade de risco impressionante que não pode ser explicada por diferenças nas taxas de consumo de álcool e tabagismo. A incidência do carcinoma de células escamosas de esôfago pode variar mais de 100 vezes entre países e regionalmente, sendo mais comum em áreas rurais e subdesenvolvidas. Os países com maior incidência são o Irã, a região central da China, Hong Kong, Argentina, Brasil e África do Sul.

Patogenia

A maioria dos carcinomas de células escamosas do esôfago na Europa e nos Estados Unidos está, pelo menos parcialmente, relacionada com o consumo de álcool e tabaco, cujos efeitos contribuem sinergicamente aumentando o risco. No entanto, o carcinoma de células escamosas do esôfago também é comum em algumas regiões onde o consumo de álcool e tabaco é incomum, devido a regras religiosas ou normas sociais. Nessas áreas, deficiências nutricionais, bem como a exposição a hidrocarbonetos policíclicos, nitrosaminas e outros compostos mutagênicos, como os encontrados em alimentos contaminados por fungos, têm sido considerados possíveis fatores de risco. A infecção pelo HPV também foi implicada no desenvolvimento de carcinoma de células escamosas esofágico em regiões de alto risco, mas não nas de baixo risco. A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

patogenia molecular do carcinoma de células escamosas de esôfago permanece incompletamente definida.

Morfologia

Em contraste à localização distal da maioria dos adenocarcinomas, metade dos carcinomas de células escamosas ocorre no terço médio do esôfago (Fig. 15.12A). O carcinoma de células escamosas inicia-se como uma lesão *in situ* sob a forma de **displasia escamosa**. As lesões iniciais aparecem como espessamentos semelhantes a placas pequenas, branco-acinzentadas. Durante meses a anos, elas crescem como massas tumorais que podem ser polipoides e projetar-se para o interior do lúmen, obstruindo-o. Outros tumores podem ser tanto lesões ulceradas como difusamente infiltrativas que se espalham por dentro da parede do esôfago, onde causam espessamento, rigidez e estreitamento luminal. Esses cânceres podem invadir estruturas adjacentes, incluindo a árvore respiratória, causando pneumonia; a aorta, provocando uma exsanguinação catastrófica; ou o mediastino e o pericárdio.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

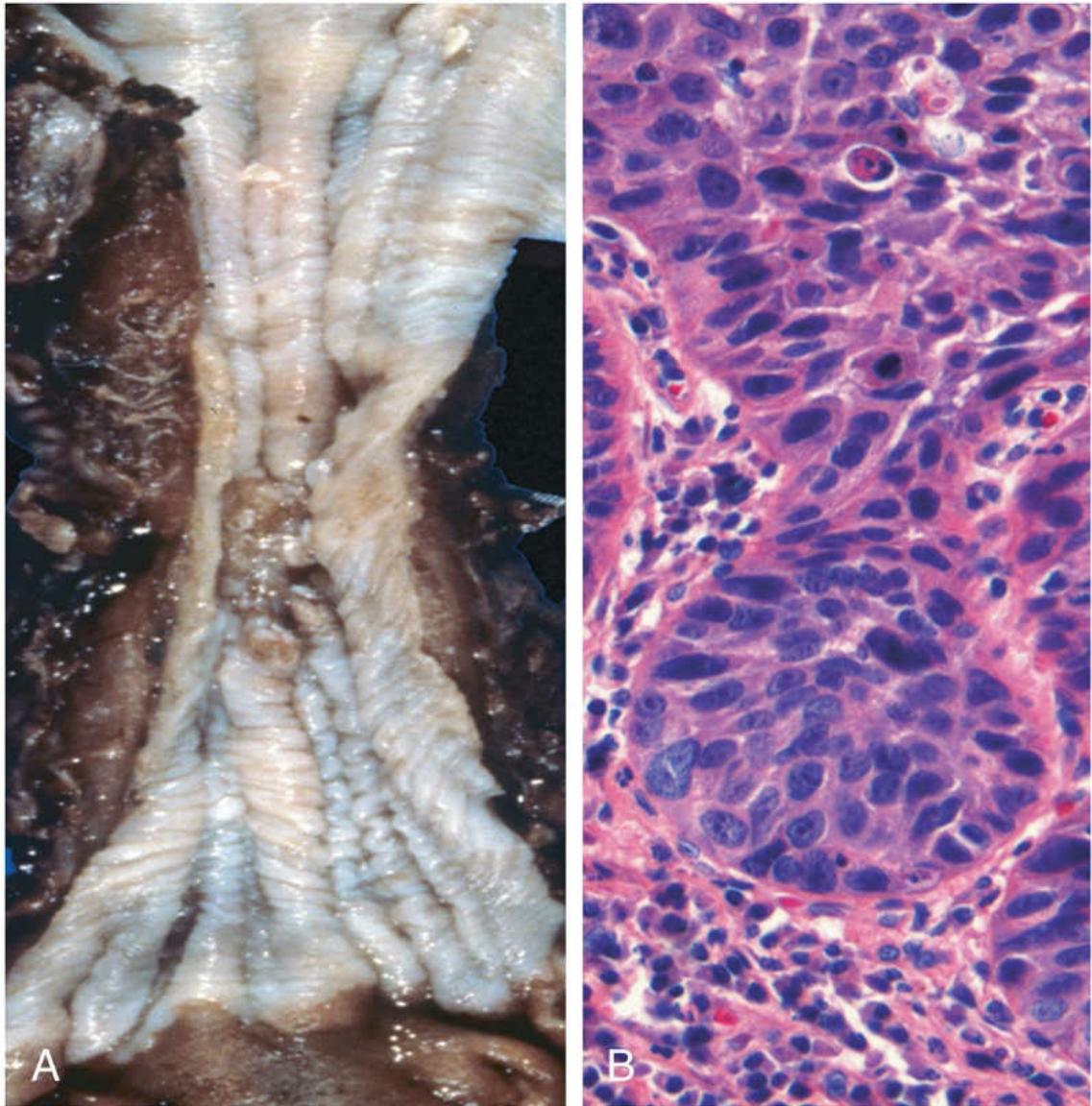



FIGURA 15.12 Carcinoma de células escamosas do esôfago. (A) O carcinoma de células escamosas é encontrado com mais frequência na parte média do esôfago, onde comumente provoca constrições. (B) Carcinoma de células escamosas composto por ninhos de células malignas que recapitulam parcialmente a organização estratificada do epitélio escamoso.

A maioria dos carcinomas de células escamosas é moderadamente a bem diferenciado (Fig. 15.12B). Independentemente da histopatologia, os tumores sintomáticos geralmente já invadiram a parede do esôfago no momento do diagnóstico. A rica rede linfática submucosa promove disseminação circunferencial e longitudinal, e nódulos tumorais intramurais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

podem estar presentes a vários centímetros de distância da massa principal. Os locais de metástases linfonodais variam de acordo com a localização do tumor: cânceres no terço superior do esôfago disseminam-se para linfonodos cervicais; aqueles no terço médio disseminam-se para linfonodos mediastinais, paratraqueais e traqueobrônquicos; e no terço inferior disseminam-se para os linfonodos gástricos e celíacos.

Características Clínicas

As manifestações clínicas do carcinoma de células escamosas do esôfago iniciam-se de maneira insidiosa e incluem disfagia, odinofagia (dor à deglutição) e obstrução. Assim como acontece em outras formas de obstrução esofágica, os pacientes podem involuntariamente adaptar-se à obstrução progressivamente crescente, alterando a sua dieta de alimentos sólidos para alimentos líquidos. A perda de peso extrema e a debilidade podem ocorrer tanto como consequências dos problemas nutricionais, como em função da caquexia associada ao tumor. Assim como no adenocarcinoma, hemorragia e sepse podem acompanhar a ulceração tumoral. Ocasionalmente, os sintomas do carcinoma de células escamosas da parte superior e média do esôfago são causados pela aspiração de alimentos através de uma fístula traqueoesofágica.

O uso aumentado da triagem endoscópica levou à detecção precoce do carcinoma de células escamosas do esôfago. A detecção precoce é crucial porque as taxas de sobrevida em cinco anos são de 75% para pacientes com carcinoma de esôfago superficial, mas muito menores para os pacientes com tumores mais avançados. A taxa de sobrevida global em cinco anos continua a ser de desanimadores 9%.

Resumo

Doenças do esôfago

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Obstrução esofágica* pode ocorrer como resultado de anomalias mecânicas ou funcionais. Causas mecânicas incluem defeitos no desenvolvimento, constrições fibróticas e tumores.
- *Acalasia*, caracterizada pelo relaxamento incompleto do EEI, aumento do tônus do EEI e aperistalsia do esôfago. É uma forma comum de obstrução esofágica funcional.
- *Esofagite* pode ser resultante de lesão química ou infecciosa da mucosa. As infecções são mais frequentes em pessoas imunocomprometidas.
- A causa mais comum de esofagite é a *doença de refluxo gastroesofágico (DRGE)*, que deve ser diferenciada da *esofagite eosinofílica*.
- O *esôfago de Barrett*, que pode se desenvolver em pacientes com DRGE crônica, está associado ao risco aumentado de desenvolvimento de adenocarcinoma de esôfago.
- O *carcinoma de células escamosas do esôfago* está associado ao consumo de álcool e ao tabagismo, pobreza, lesão esofágica cáustica, acalasia, tilose e síndrome de Plummer-Vinson.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Estômago

Os distúrbios do estômago são causa frequente de doença clínica, e lesões inflamatórias e neoplásicas nesse órgão são particularmente comuns. Nos Estados Unidos, os sintomas relacionados com a acidez gástrica são responsáveis por aproximadamente um terço de todos os gastos com cuidados de saúde relacionados com a doença gastrointestinal. Além disso, apesar da diminuição na incidência em determinadas localidades, incluindo os Estados Unidos, o câncer gástrico permanece como uma importante causa de morte no mundo.

O estômago é dividido em quatro grandes regiões anatômicas: cárdia, fundo, corpo e antro. A cárdia é revestida principalmente por *células foveolares* secretoras de mucina que formam as glândulas superficiais. As glândulas antrais são semelhantes, mas também contêm células endócrinas, como *células G*, que liberam gastrina para estimular a secreção de ácido luminal pelas *células parietais* do fundo gástrico e do corpo. As glândulas bem desenvolvidas do corpo e fundo também contêm *células principais* que produzem e secretam enzimas digestivas como a pepsina.

Gastropatia e gastrite aguda

Gastrite é um processo resultante da lesão mucosa. Quando os neutrófilos estão presentes, a lesão é denominada *gastrite aguda*. O termo *gastropatia* é aplicado quando há lesão celular e regeneração, mas as células inflamatórias são raras ou ausentes. Os agentes que causam gastropatia incluem anti-inflamatórios não esteroidais, álcool, bile e lesão induzida pelo estresse. A erosão aguda da mucosa ou hemorragia, como as úlceras de Curling ou lesões originárias após a interrupção do fluxo sanguíneo gástrico, por exemplo, na hipertensão portal, também podem causar gastropatia, que geralmente progride para a gastrite. O termo *gastropatia hipertrófica* é aplicado a um grupo específico de doenças, cujos exemplos são a doença de Ménétrier e a síndrome de Zollinger-Ellison (discutido mais adiante).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tanto a gastropatia como a gastrite aguda podem ser assintomáticas ou causar graus variáveis de dor epigástrica, náuseas e vômitos. Em casos mais graves, pode haver erosão mucosa, ulceração, hemorragia, hematêmese, melena ou, raramente, perda maciça de sangue.

Patogenia

O lúmen gástrico é fortemente ácido, com pH próximo de 1 — mais de um milhão de vezes mais ácido do que o sangue. Esse ambiente hostil contribui para a digestão, mas também apresenta potencial de danificar a mucosa. Múltiplos mecanismos evoluíram para proteger a mucosa gástrica (Fig. 15.13). A mucina secretada pelas células foveolares da superfície forma uma camada fina de muco, que impede que as partículas dos alimentos toquem diretamente o epitélio. A camada de muco também promove a formação de uma camada "imperturbável" de líquido sobre o epitélio que protege a mucosa, apresentando pH neutro como resultado de secreção de íon de bicarbonato pelas células epiteliais superficiais. Por fim, o rico suprimento vascular da mucosa gástrica faz o tamponamento de forma eficiente e remove prótons que se difundem na lâmina própria. Gastropatia, gastrite aguda e crônica podem ocorrer após a interrupção de qualquer um desses mecanismos de proteção. As principais causas são:

- Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que inibem a síntese de prostaglandinas E2 e I2 dependente de cicloxigenase (COX), que estimulam quase todos os mecanismos de defesa acima mencionados, incluindo secreção de muco e bicarbonato, fluxo sanguíneo da mucosa e restituição epitelial. Embora a COX-1 desempenhe um papel maior do que a COX-2, ambas as isoenzimas contribuem para a proteção da mucosa. Assim, enquanto o risco de desenvolvimento de lesão gástrica induzida por AINE é maior com inibidores não seletivos, como ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e naproxeno, a inibição seletiva da COX-2, por exemplo, por celecoxib, também pode resultar em gastropatia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ou gastrite.

- A lesão gástrica, que ocorre em pacientes urêmicos e em pacientes infectados pelo *H. pylori* secretor de urease, pode ser resultado da inibição de transportadores de bicarbonato gástrico por íons de amônio.
- A secreção reduzida de mucina e bicarbonato foi sugerida para explicar o aumento da suscetibilidade de idosos à gastrite.
- A hipoxemia e a diminuição do suprimento de oxigênio podem ser responsáveis por uma maior incidência de gastropatia e gastrite em altas altitudes.
- A ingestão de produtos químicos agressivos, particularmente ácidos ou bases, acidentalmente ou em uma tentativa de suicídio, levam a lesões graves na mucosa gástrica em virtude do dano direto às células epiteliais e estromais. O dano celular direto também contribui para a gastrite induzida pelo consumo excessivo de álcool, uso de AINEs e radioterapia. Os agentes que inibem a síntese de DNA ou de aparelhos mitóticos, incluindo aqueles utilizados na quimioterapia contra o câncer, podem causar danos generalizados na mucosa devido à renovação epitelial insuficiente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

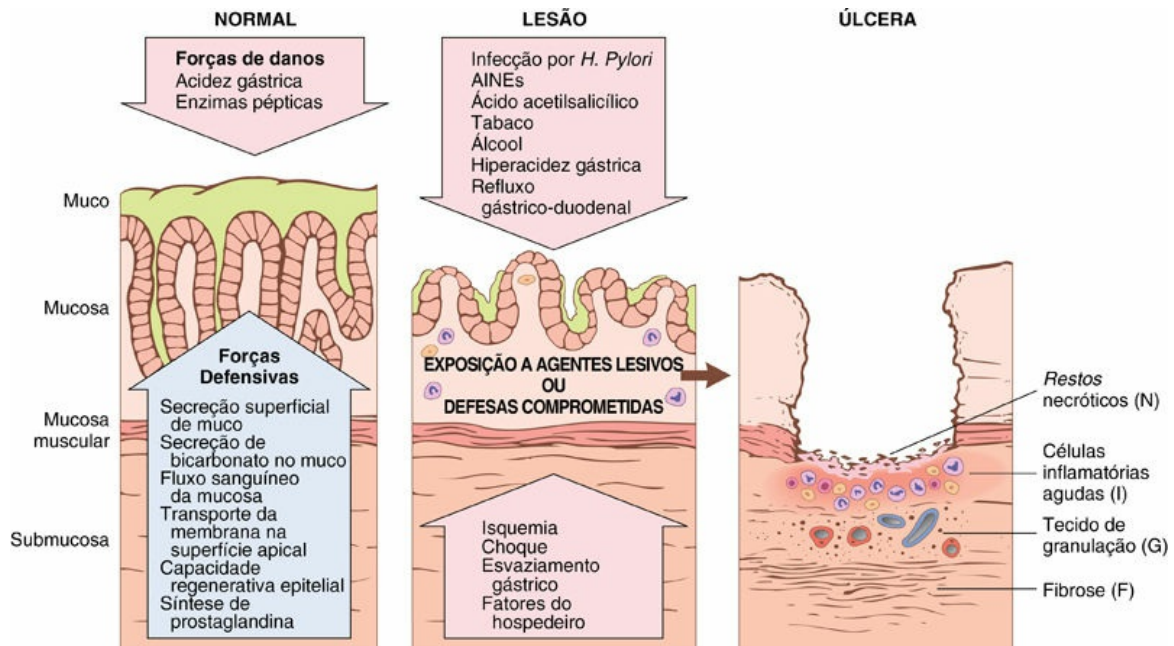



FIGURA 15.13 Mecanismos de lesão e proteção gástrica. Esse diagrama ilustra a progressão das formas mais leves de injúria à ulceração que pode ocorrer na gastrite aguda ou crônica. As úlceras incluem camadas de *debris* necróticos *(N)*, inflamação *(I)* e tecido de granulação *(G)*. A fibrose *(F)*, que se desenvolve ao longo do tempo, está presente apenas nas lesões crônicas.

Morfologia

Histopatologicamente, a gastrite aguda leve pode ser difícil de reconhecer, pois a lâmina própria exibe apenas edema moderado e congestão vascular discreta. Embora o epitélio da superfície esteja íntegro, a hiperplasia das células mucosas foveolares está tipicamente presente. Neutrófilos, linfócitos e plasmócitos não são proeminentes.

A presença de neutrófilos acima da membrana basal em contato com as células epiteliais é anormal em todas as partes do trato gastrointestinal e significa inflamação ativa, ou, gastrite (em vez de gastropatia). O termo *inflamação ativa* é preferível em relação à inflamação aguda em todo o trato gastrointestinal luminal, uma vez que a inflamação ativa pode estar presente nos estados de doença aguda e crônica. Com danos mais graves à mucosa, erosões e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hemorragias podem se desenvolver. A hemorragia pode se manifestar como pontos escuros em uma mucosa hiperêmica. A presença simultânea de erosão e hemorragia é denominada **gastrite hemorrágica erosiva aguda**.

Doença da Mucosa Relacionada com o Estresse

A lesão gástrica relacionada com o estresse ocorre em pacientes com trauma grave, queimaduras extensas, doenças intracranianas, cirurgia extensa, doenças graves e outras formas de estresse fisiológico grave. Mais de 75% dos pacientes criticamente doentes desenvolvem lesões gástricas visíveis endoscopicamente durante os primeiros 3 dias da doença. Em alguns casos, as úlceras associadas recebem nomes específicos com base na localização e associações clínicas. Os exemplos são os seguintes:

- *Úlceras de estresse* que afetam pacientes criticamente doentes com choque, sepse ou traumatismo grave.
- As *úlceras de Curling* ocorrem na parte proximal do duodeno e estão associadas a queimaduras ou traumatismos graves.
- *Úlceras de Cushing* surgem no estômago, duodeno ou esôfago de pacientes com doença intracraniana e apresentam alta incidência de perfuração.

Patogenia

A patogenia da lesão da mucosa gástrica relacionada com o estresse frequentemente está associada à isquemia local. Isso pode ser causado por hipotensão sistêmica ou fluxo sanguíneo reduzido devido à vasoconstrição esplâncnica induzida pelo estresse. A suprarregulação e o aumento da liberação do vasoconstritor endotelina-1 também contribuem para a lesão isquêmica da mucosa gástrica, enquanto o aumento da expressão de COX-2 parece ser protetor. Acredita-se que as úlceras de Cushing sejam causadas pela estimulação direta do núcleo vagal, resultando em hipersecreção ácida. A acidose sistêmica também pode contribuir para a lesão da mucosa por reduzir o pH

******ebook converter DEMO Watermarks*******

intracelular das células da mucosa.

Morfologia

A lesão da mucosa gástrica relacionada com o estresse varia, de erosões superficiais causadas por dano epitelial superficial a lesões mais profundas que penetram a mucosa em espessura. As úlceras agudas são arredondadas e normalmente exibem menos de 1 cm de diâmetro. A base da úlcera está frequentemente corada de castanho a preto, em decorrência do extravasamento de hemácias digeridas pelo ácido. Ao contrário das úlceras pépticas, que ocorrem no quadro de lesão crônica, as úlceras de estresse agudo são encontradas em qualquer lugar do estômago e muitas vezes são múltiplas. São acentuadamente demarcadas, com mucosa adjacente essencialmente normal, embora possa haver sufusão de sangue na mucosa e submucosa e alguma reação inflamatória. A cicatrização e o espessamento dos vasos sanguíneos, que caracterizam as úlceras pépticas crônicas, estão ausentes. A cura com re-epitelização completa ocorre dias ou semanas após a remoção dos fatores lesivos.

Características Clínicas

A maioria dos pacientes gravemente doentes, internados em unidades de cuidados intensivos hospitalares, apresenta evidência histológica de dano da mucosa gástrica. As úlceras estão associadas a náuseas, vômitos, melena e hematêmese tipo “borra de café”. O sangramento das erosões gástricas superficiais ou úlceras que podem exigir transfusão se desenvolvem em 1% a 4% desses pacientes. Outras complicações, como perfuração, também podem ocorrer. A profilaxia com inibidores da bomba de prótons pode atenuar o impacto da úlcera de estresse, mas o determinante mais importante do desfecho é a gravidade da condição subjacente.

Gastrite crônica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A causa mais comum de gastrite crônica é a infecção pelo bacilo *Helicobacter pylori*. A ***gastrite autoimune***, causa mais comum de gastrite atrófica, representa menos de 10% dos casos de gastrite crônica mas é a causa mais comum em pacientes sem infecção pelo *H. pylori*. O uso crônico de AINEs é a terceira causa mais importante de gastrite em algumas populações, conforme discutido mais adiante. As causas menos comuns incluem lesões por radiação e refluxo biliar crônico.

Os sinais e sintomas associados à gastrite crônica são menos graves, mas são mais persistentes que os da gastrite aguda. Podem ocorrer náusea e desconforto abdominal superior, às vezes com vômitos, mas hematêmese é incomum.

Gastrite por Helicobacter pylori

A descoberta da associação do *H. pylori* com a doença da úlcera péptica revolucionou a compreensão da gastrite crônica. Esses bacilos espiralados ou curvos estão presentes em amostras de biópsia gástrica de quase todos os pacientes com úlceras duodenais e na maioria das pessoas com úlcera gástrica ou gastrite crônica. A infecção aguda por *H. pylori* é subclínica na maioria dos casos; mas a gastrite crônica, em última análise, faz com que a pessoa acometida procure tratamento médico. A infecção pelo *H. pylori* frequentemente apresenta uma *gastrite antral com aumento da produção de ácido*. O aumento da produção de ácido pode dar origem à úlcera péptica do duodeno ou do estômago.

Enquanto a maioria dos casos de gastrite por *H. pylori* está limitada ao antro, em alguns indivíduos ela progride e envolve o corpo gástrico e o fundo, resultando em redução da massa celular parietal e secreção ácida. A redução da produção de ácido resulta em hipergastrinemia, como na gastrite atrófica autoimune. Além disso, a extensão da gastrite ao corpo e fundo gástricos resulta em metaplasia intestinal e aumento do risco de câncer gástrico.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, a infecção pelo *H. pylori* está associada à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pobreza, aglomeração domiciliar, educação limitada, residência em áreas com saneamento precário e nascimento fora dos Estados Unidos. A infecção geralmente é adquirida na infância e persiste por toda a vida. A melhora do saneamento em muitas áreas provavelmente explica por que as taxas de infecção por *H. pylori* em indivíduos mais jovens são marcadamente menores do que em indivíduos com idade similar 30 anos atrás. Nos Estados Unidos, a prevalência da infecção pelo *H. pylori* também é maior em afro-americanos e americanos com ascendência mexicana. Em todo o mundo, as taxas de colonização da mucosa gástrica pelo *H. pylori* variam de menos de 10% até mais de 80% em função da idade, da geografia e dos fatores sociais.

Patogenia

As bactérias *H. pylori* adaptaram-se ao nicho ecológico proporcionado pelo muco gástrico. Embora o *H. pylori* possa invadir a mucosa gástrica, a contribuição da invasão na patogenia da doença não é conhecida. Quatro características estão ligadas à virulência do *H. pylori*:

- *Flagelos*, que garantem mobilidade às bactérias no muco viscoso.
- *Urease*, que gera amônia a partir de ureia endógena, elevando o pH gástrico local em torno dos microrganismos e protegendo-os do pH ácido do estômago.
- *Adesinas*, que aumentam a aderência bacteriana à superfície das células foveolares.
- *Toxinas*, como aquelas codificadas pelo *gene A associado à citotoxina*, que podem estar envolvidas no desenvolvimento de úlcera ou câncer.

Esses fatores possibilitam ao *H. pylori* criar um desequilíbrio entre as defesas da mucosa gastroduodenal e forças prejudiciais que superam essas defesas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

A biópsia gástrica geralmente evidencia *H. pylori* em pessoas infectadas (Fig. 15.14A). O microrganismo está concentrado dentro do muco superficial que cobre as células epiteliais na superfície e regiões do colo das glândulas. A reação inflamatória inclui um número variável de neutrófilos na lâmina própria, incluindo alguns que cruzam a membrana basal para assumir uma localização intraepitelial (Fig. 15.14B) e se acumulam no lúmen das criptas gástricas criando abscessos de cripta. A lâmina própria superficial inclui grande número de plasmócitos, muitas vezes em aglomerados ou em lâminas, bem como número aumentado de linfócitos e macrófagos. Quando intensos, os infiltrados inflamatórios podem criar espessamento das pregas da mucosa, simulando lesões infiltrativas. Agregados linfoides, alguns com centros germinais, frequentemente estão presentes (Fig. 15.14C) e representam uma forma induzida de **tecido linfoide associado à mucosa** (MALT) que apresenta o potencial de transformar-se em linfoma. **Metaplasia intestinal**, caracterizada pela presença de células caliciformes e células colunares absortivas (Fig. 15.14D), também pode estar presente e está associada ao risco aumentado de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico. O *H. pylori* apresenta tropismo pelo epitélio foveolar gástrico e geralmente não é encontrado em áreas de metaplasia intestinal, mucosa produtora de ácido do corpo gástrico ou epitélio duodenal. Assim, uma biópsia antral é preferida para a avaliação da gastrite por *H. pylori*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

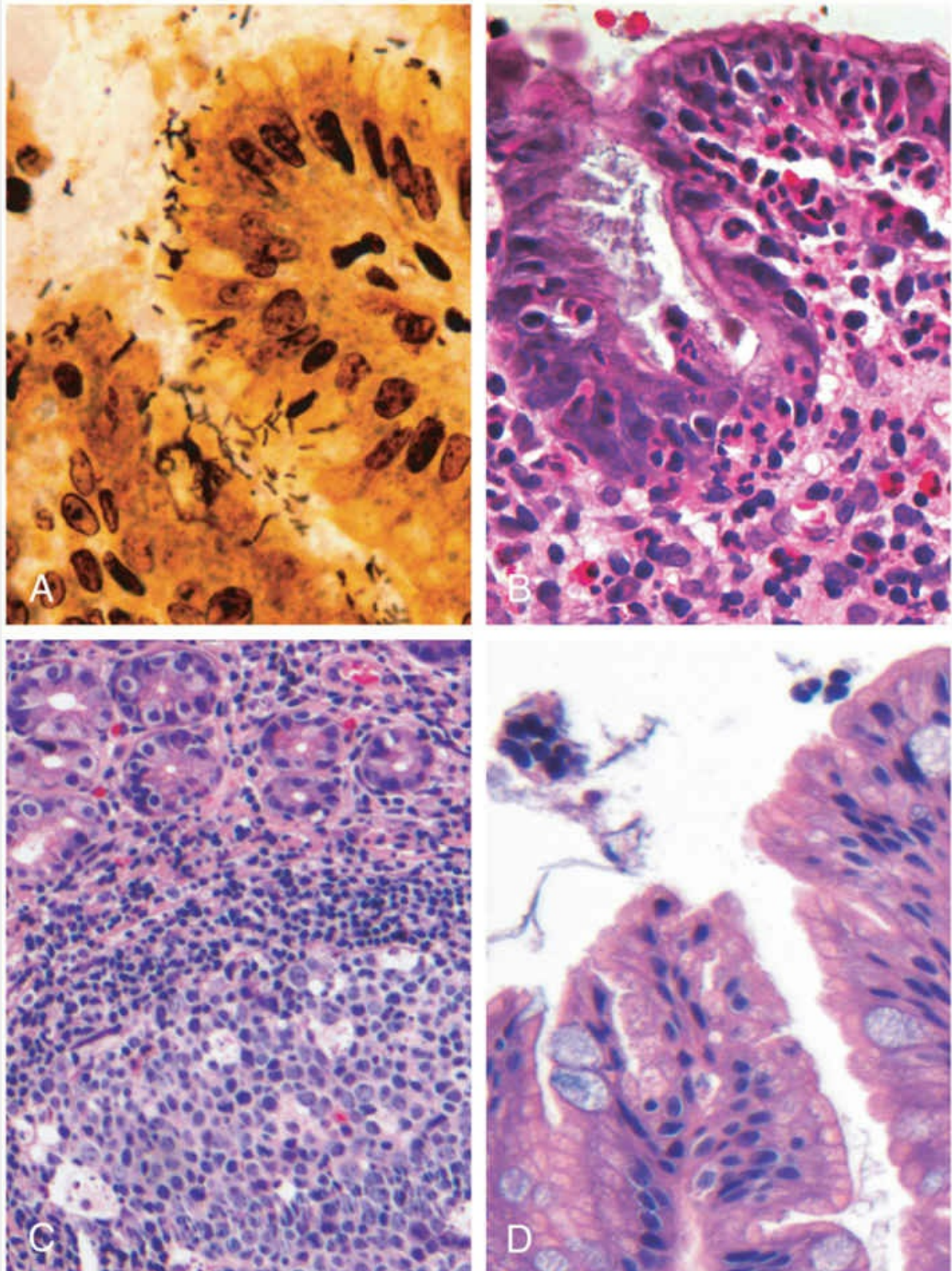



FIGURA 15.14 Gastrite crônica. (A) Bacilos *Helicobacter pylori* em forma de espiral estão destacados nessa coloração de prata de Warthin-Starry. Os microrganismos são abundantes dentro do muco da superfície. (B) Há numerosos neutrófilos intraepiteliais e na lâmina própria. (C) Agregados linfoides com centros germinativos, e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

abundância de plasmócitos subepiteliais na lâmina própria superficial, são característicos de gastrite por *H. pylori*. (D) Metaplasia intestinal, reconhecida pela presença de células caliciformes em meio ao epitélio foveolar gástrico, pode se desenvolver e é um fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico.

Características Clínicas

Além da identificação histológica do microrganismo, vários testes de diagnóstico foram desenvolvidos, incluindo um teste sorológico não invasivo para anticorpos anti-*H. pylori*, um teste de detecção de bactérias nas fezes e um teste respiratório de detecção de ureia com base na geração de amônia pela urease bacteriana. A biópsia gástrica também pode ser analisada pelo teste rápido de urease, cultura bacteriana ou ensaio de reação em cadeia da polimerase (PCR) para o DNA bacteriano. Os tratamentos eficazes incluem combinações de antibióticos e inibidores da bomba de prótons. Os pacientes com gastrite por *H. pylori* geralmente melhoram após o tratamento, embora possam ocorrer recidivas após erradicação incompleta ou reinfecção.

Gastrite Autoimune

A *gastrite autoimune* é responsável por menos de 10% dos casos de gastrite crônica. Em contraste com a gastrite causada pelo *H. pylori*, a gastrite autoimune normalmente poupa o antro e induz *hipergastrinemia* (Tabela 15.2). A gastrite autoimune é caracterizada por:

- Anticorpos para as células parietais e fator intrínseco que podem ser detectados no soro e secreções gástricas.
- Redução dos níveis séricos de pepsinogênio I.
- Hiperplasia das células endócrinas antrais.
- Deficiência de vitamina B_{12} causando anemia perniciosa e alterações neurológicas.
- Secreção deficiente de ácido gástrico (*acloridria*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tabela 15.2

Características da Gastrite Associada ao *Helicobacter pylori* e Gastrite Autoimune

Característica	Associada ao *H. pylori*	Autoimune
Localização	Antro	Corpo
Infiltrado inflamatório	Neutrófilos, plasmócitos subepiteliais	Linfócitos, macrófagos
Produção de ácido	Aumentada a ligeiramente reduzida	Reduzida
Gastrina	Normal a marcantemente aumentada	Marcantemente aumentada
Outras lesões	Pólipos hiperplásicos/inflamatórios	Hiperplasia neuroendócrina
Sorologia	Anticorpos para o *H. pylori*	Anticorpos para células parietais (H+ , K +-ATPase, fator intrínseco)
Sequelas	Úlcera péptica, adenocarcinoma, linfoma	Atrofia, anemia perniciosa, adenocarcinoma, tumor carcinoide
Associações	Baixa condição socioeconômica, pobreza, residência em áreas rurais	Doença autoimune; tireoidite, diabetes melito, doença de Graves

Patogenia

A gastrite autoimune está associada à perda imunomediada das células parietais e subsequente redução na secreção de ácido e fator intrínseco. A secreção deficiente de ácido estimula a liberação de gastrina, resultando em hipergastrinemia e hiperplasia de células G produtoras de gastrina antral. A ausência de fator intrínseco desativa a absorção ileal de vitamina B_{12}, levando a deficiência de B_{12} e uma forma particular de anemia megaloblástica chamada anemia perniciosa (Cap. 12). A concentração sérica reduzida de pepsinogênio I reflete a perda de células principais. Embora possa causar hipocloridria, o *H. pylori* não está associado à acloridria ou à anemia perniciosa, uma vez que os danos às células parietal e principal não são tão graves como na gastrite autoimune.

Morfologia

A gastrite autoimune é caracterizada por danos **difusos da mucosa oxíntica** (produtora de ácido) dentro do corpo e fundo do estômago. Geralmente não há lesões no antro e cárdia ou elas são muito leves. Com **atrofia difusa**, a mucosa oxíntica do corpo e do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fundo aparece nitidamente adelgaçada e as pregas mucosas são perdidas. Pode haver presença de neutrófilos, mas o infiltrado inflamatório é mais comumente composto por linfócitos, macrófagos e plasmócitos; em contraste com **gastrite por *H. pylori***, a reação inflamatória na maioria das vezes é profunda e centrada sobre as glândulas gástricas. **A perda de células parietais e células principais** pode ser extensa e pode haver desenvolvimento de **metaplasia intestinal**.

Características Clínicas

Os anticorpos contra células parietais e fator intrínseco estão presentes no início da doença, mas a deficiência de vitamina B_{12} e anemia perniciosa estão presentes somente em uma minoria dos pacientes. A idade média de diagnóstico é de 60 anos e há ligeira predominância no sexo feminino. A gastrite autoimune está frequentemente associada a outras doenças autoimunes, mas não está ligada a alelos específicos do antígeno leucocitário humano (HLA).

Complicaçoes da gastrite crônica

Existem três complicações importantes da gastrite crônica: úlcera péptica, atrofia da mucosa e metaplasia intestinal, e displasia. Cada uma delas será discutida brevemente.

Doença Ulcerosa Péptica

A doença ulcerosa péptica (DUP), frequentemente está associada à infecção por *H. pylori* ou uso de AINEs. O desequilíbrio entre as defesas da mucosa e as forças danosas que causam gastrite crônica (Fig 15.13) também são responsáveis pela DUP. Nos Estados Unidos, os AINEs estão se tornando a causa mais comum de úlceras gástricas à medida que as taxas de infecção por *H. pylori* caem, e aumenta o uso de baixa dose de ácido acetilsalicílico na população em envelhecimento. A DUP pode ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal exposto a sucos gástricos ácidos, mas é mais comum

******ebook converter DEMO Watermarks*******

no antro gástrico e na primeira porção do duodeno. A lesão péptica (induzida por ácido) também pode ocorrer no esôfago como resultado de refluxo gástrico (DRGE) ou secreção ácida pela mucosa gástrica ectópica. A lesão péptica na parede do intestino delgado pode estar associada à heterotopia gástrica, incluindo divertículo de Meckel.

Epidemiologia

A DUP é comum e é uma causa frequente de consultas médicas em todo o mundo. Mais de 3 milhões de pessoas procuram tratamento, levando a 190 mil hospitalizações e 5.000 mortes nos Estados Unidos a cada ano. O risco de desenvolver uma úlcera durante a vida é de aproximadamente 10% para o sexo masculino e 4% para o sexo feminino.

Patogenia

A infecção por *H. pylori* e o uso de AINEs são as principais causas subjacentes da DUP. Mais de 70% dos casos de DUP estão associados à infecção por *H. pylori*, e nesses indivíduos a DUP geralmente desenvolve-se em um ambiente de gastrite crônica. Como somente 5% a 10% dos indivíduos infectados por *H. pylori* desenvolvem úlceras, é provável que os fatores do hospedeiro, bem como a variação entre as cepas de *H. pylori*, também contribuam para a patogenia.

A acidez gástrica é fundamental para a patogenia da DUP. A hiperacidez pode ser causada pela infecção por *H. pylori*, hiperplasia das células parietais e respostas secretoras excessivas A inibição ineficiente de mecanismos estimuladores, como a liberação de gastrina também pode contribuir. Por exemplo, a *síndrome de Zollinger-Ellison*, caracterizada por ulcerações pépticas múltiplas no estômago, duodeno, e até mesmo no jejuno, é causada pela liberação descontrolada de gastrina por um tumor com resultante produção maciça de ácido. Cofatores de desenvolvimento da úlcera péptica incluem o uso crônico de AINEs, como já descrito; o tabagismo, que prejudica o fluxo sanguíneo da mucosa e a cicatrização; e altas doses de corticosteroides, que suprimem a síntese de prostaglandinas e prejudicam a cicatrização. As úlceras pépticas são mais frequentes em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pessoas com cirrose alcoólica, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal crônica e hiperparatireoidismo. Nas duas últimas condições, a hipercalcemia estimula a produção de gastrina e, por conseguinte, aumenta a secreção de ácido.

Morfologia

As úlceras pépticas são quatro vezes mais comuns na parte proximal do duodeno do que no estômago. As úlceras duodenais geralmente ocorrem a alguns centímetros da válvula pilórica e envolvem a parede anterior do duodeno. Úlceras pépticas gástricas estão predominantemente localizadas próximas da interface do corpo e do antro.

As úlceras pépticas são solitárias em mais de 80% dos pacientes. Lesões com menos de 0,3 cm de diâmetro tendem a ser superficiais, enquanto lesões com mais de 0,6 cm são provavelmente mais profundas. A úlcera péptica clássica é um **defeito em saca-bocado**, com forma arredondada a oval (Fig. 15.15A e B). A base das úlceras pépticas é lisa e limpa como resultado da digestão péptica do exsudato, e ao exame histopatológico é composta por tecido de granulação ricamente vascularizado (Fig. 15.15C). O sangramento contínuo dentro da base da úlcera pode causar hemorragia potencialmente fatal. A **perfuração** é uma complicação que requer intervenção cirúrgica emergencial.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 15.15 Úlcera péptica. (A) Visão endoscópica da úlcera antral típica associada ao uso de AINE. (B) Vista macroscópica de uma úlcera semelhante que foi ressecada devido à perfuração gástrica, apresentando ar livre sob o diafragma. Observe as bordas limpas. (C) A base da úlcera necrótica é composta por tecido de granulação sobreposto por sangue degradado. (Imagem endoscópica. Cortesia da Dra. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)

Características Clínicas

As úlceras pépticas são lesões crônicas, recorrentes, que acometem mais frequentemente adultos de meia-idade a idosos, sem fatores precipitantes evidentes além da gastrite crônica. A maioria das úlceras pépticas clinicamente evidentes chama atenção após o paciente se queixar de *dor em queimação ou dor epigástrica*, embora uma fração significativa manifeste complicações, como *anemia ferropriva*, *franca hemorragia* ou perfuração. A dor tende a ocorrer 1 a 3 horas após as refeições, durante o dia, com piora à noite e é aliviada por bases (álcalis) ou alimentos. Náuseas, vômitos, distensão abdominal e eructações podem estar presentes. Pode ocorrer cicatrização com ou sem terapia, mas a tendência para desenvolver úlceras subsequentes é contínua.

A DUP causa mais morbidade do que mortalidade. Várias abordagens cirúrgicas foram anteriormente utilizadas para tratar a DUP, mas atualmente o tratamento destina-se à erradicação do *H. pylori* com antibióticos e neutralização do ácido gástrico, geralmente através do uso de inibidores da bomba de prótons. Esses esforços

******ebook converter DEMO Watermarks*******

reduziram acentuadamente a necessidade de manejo cirúrgico, que permanece reservado principalmente para o tratamento de úlceras com sangramento descontrolado ou perfuradas.

Atrofia Mucosa e Metaplasia Intestinal

A gastrite crônica de longa duração pode estar associada à metaplasia intestinal, reconhecida pela presença de células caliciformes. Isso está fortemente associado ao aumento do risco de adenocarcinoma gástrico. Além disso, a acloridria da atrofia da mucosa gástrica, que está comumente associada à metaplasia intestinal, permite o crescimento excessivo de bactérias que produzem nitrosaminas cancerígenas. A metaplasia intestinal causada pela gastrite crônica por *H. pylori* pode regredir após a erradicação do microrganismo.

Displasia

A gastrite crônica expõe o epitélio ao dano causado por radicais livres relacionados com a inflamação e os estímulos proliferativos. Ao longo do tempo, isso pode levar ao acúmulo de alterações genéticas que resultam em carcinoma. As lesões pré-invasivas *in situ* podem ser histopatologicamente reconhecidas como displasia, que é marcada por variações no tamanho epitelial, forma e orientação, juntamente com textura grosseira da cromatina, hipercromasia e aumento nuclear. Estas características se sobrepõem e às vezes são difíceis de distinguir das alterações regenerativas associadas às lesões.

Resumo

Gastrite aguda e crônica

- Gastrite é o processo inflamatório da mucosa. Quando as células inflamatórias estão ausentes ou são raras, o termo *gastropatia* pode ser aplicado.
- O espectro da gastrite aguda varia desde doença assintomática

******ebook converter DEMO Watermarks*******

até dor epigástrica leve, náuseas e vômitos. Os fatores causais incluem qualquer agente ou doença que interfira na proteção da mucosa gástrica. A gastrite aguda pode evoluir para ulceração gástrica.

- A causa mais comum de gastrite crônica é a infecção por *H. pylori*; a maioria dos casos restantes é causada por AINEs, álcool ou *gastrite autoimune*.
- A gastrite por *H. pylori*, em geral, afeta o antro e está associada ao aumento de produção de ácido gástrico.
- A gastrite por *H. pylori* induz o tecido linfoide associado à mucosa (MALT) que pode originar um linfoma de células B (MALTomas).
- A *gastrite autoimune* causa atrofia das glândulas oxínticas do corpo gástrico, o que resulta na redução da produção de ácido gástrico, hiperplasia das células G antrais, acloridria e deficiência de vitamina B12. Anticorpos anticélulas parietais e antifator intrínseco geralmente estão presentes.
- *Metaplasia intestinal* desenvolve-se em ambas as formas de gastrite crônica e é um fator de risco para o desenvolvimento de displasia e adenocarcinoma gástrico.
- Doença ulcerosa péptica pode ser causada pela gastrite crônica por *H. pylori* e hipercloridria resultante, ou pelo uso de AINEs. As úlceras podem se desenvolver no estômago ou duodeno e, geralmente, cicatrizam após a supressão da produção de ácido gástrico, interrupção do uso de AINE ou, se presente, a erradicação do *H. pylori*.

Pólipos e tumores gástricos

Pólipos Gástricos

Os *pólipos* são nódulos ou massas que se projetam acima do nível da mucosa circundante. Eles são identificados em até 5% das endoscopias do trato gastrointestinal superior. Os pólipos podem se desenvolver

******ebook converter DEMO Watermarks*******

como resultado de hiperplasia de células epiteliais e estromais, inflamação, ectopia ou neoplasia. Embora muitos tipos diferentes de pólipos possam ocorrer no estômago, somente pólipos hiperplásicos e inflamatórios, pólipos de glândulas fúndicas e adenomas serão discutidos aqui.

Pólipos Inflamatórios e Hiperplásicos

Aproximadamente 75% de todos os pólipos gástricos são *pólipos inflamatórios ou hiperplásicos*. No estômago, os pólipos inflamatórios e hiperplásicos representam extremidades opostas do espectro morfológico de uma única entidade; a diferenciação baseia-se unicamente no grau de inflamação. Mais comumente, eles acometem pessoas entre 50 e 60 anos de idade, geralmente provenientes de um quadro de gastrite crônica que inicia a lesão e a hiperplasia reativa causando o crescimento do pólipo. Se associados à gastrite por *H. pylori*, os pólipos podem regredir após erradicação da bactéria.

A frequência com que a displasia, a lesão pré-cancerosa *in situ*, desenvolve-se nestes pólipos, correlaciona-se com o seu tamanho. Há um aumento significativo no risco nos pólipos maiores que 1,5 cm.

Pólipos de Glândulas Fúndicas

Os *pólipos de glândulas fúndicas* ocorrem esporadicamente e em indivíduos com polipose adenomatosa familiar (PAF). Os pólipos associados à PAF (mas não esporádicos) podem apresentar displasia, mas quase nunca progridem para se tornarem malignos. A incidência de lesões esporádicas aumentou acentuadamente como resultado do uso generalizado de inibidores da bomba de prótons. É provável que isso resulte do aumento da secreção de gastrina, em resposta à redução da acidez, além de hiperplasia glandular induzida pela gastrina. Os pólipos das glândulas fúndicas quase sempre são assintomáticos e geralmente são achados incidentais. Esses pólipos bem circunscritos ocorrem no corpo gástrico e fundo, frequentemente são múltiplos e compostos por glândulas irregulares, cisticamente dilatadas, revestidos por células parietais planas e principais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Adenoma Gástrico

Os adenomas gástricos representam até 10% de todos os pólipos gástricos. Sua incidência aumenta com a idade e varia entre as diferentes populações paralelamente ao do adenocarcinoma gástrico. Os pacientes geralmente têm entre 50 a 60 anos de idade, e os homens são três vezes mais frequentemente acometidos do que as mulheres. Os adenomas quase sempre ocorrem quando há histórico de um quadro de gastrite crônica com atrofia e metaplasia intestinal. Todos os adenomas gastrointestinais exibem displasia epitelial, que pode ser classificada como de baixo ou alto grau. O risco de desenvolvimento de um adenocarcinoma em um adenoma gástrico está relacionado com o tamanho da lesão e é particularmente elevado nas lesões maiores que 2 cm de diâmetro. O potencial maligno dos adenomas gástricos é muito maior que o dos seus homólogos colônicos. Em geral, pode haver presença de carcinoma em até 30% dos adenomas gástricos.

Adenocarcinoma Gástrico

O adenocarcinoma é a neoplasia maligna mais comum do estômago, compreendendo mais de 90% de todos os cânceres gástricos. Os primeiros sintomas assemelham-se aos da gastrite crônica, incluindo dispepsia, disfagia e náuseas. Como resultado, o câncer frequentemente encontra-se em estágios avançados no momento do diagnóstico, quando manifestações clínicas como perda de peso, anorexia, hábitos intestinais alterados, anemia e hemorragia, desencadeiam a avaliação diagnóstica.

Epidemiologia

As taxas de câncer gástrico variam consideravelmente com a geografia. A incidência é até 20 vezes maior no Japão, Chile, Costa Rica e Europa Oriental do que na América do Norte, norte da Europa, África e Sudeste Asiático. Os programas em massa de triagem endoscópica podem ser bem-sucedidos em regiões de alta incidência, como o Japão, onde 35% dos novos casos detectados são de *câncer gástrico inicial* (p. ex., tumores limitados à mucosa e submucosa).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Infelizmente, o custo-benefício dos programas de triagem em massa não é favorável em regiões onde a incidência é baixa. Dessa forma, menos de 20% dos casos são detectados em fase inicial na América do Norte e norte da Europa.

O câncer gástrico é mais comum em grupos socioeconômicos mais baixos e em pessoas com *atrofia multifocal da mucosa e metaplasia intestinal*. A DUP não confere risco aumentado de câncer gástrico, mas os pacientes que tiveram gastrectomias parciais para DUP apresentam risco ligeiramente maior de desenvolver câncer no coto gástrico residual como resultado de hipocloridria, refluxo biliar e gastrite crônica.

Nos Estados Unidos, *as taxas de câncer gástrico diminuíram em mais de 85% durante o século XX*. Declínios similares foram relatados em muitos outros países ocidentais, o que reflete a importância dos fatores ambientais e alimentares. Apesar dessa diminuição geral na incidência do adenocarcinoma gástrico, o *câncer da cárdia gástrica está aumentando*. Essa tendência provavelmente está relacionada com o aumento das taxas de esôfago de Barrett e pode refletir a crescente prevalência da DRGE crônica e obesidade.

Patogenia

Os cânceres gástricos são geneticamente heterogêneos, mas determinadas alterações moleculares são comuns. Vamos considerar os primeiros seguidos pelo papel da inflamação crônica induzida pelo *H. pylori* e a associação de um subconjunto de cânceres gástricos com infecção pelo EBV.

- *Mutações*. Embora a maioria dos cânceres gástricos não seja hereditária, mutações identificadas no câncer gástrico familiar forneceram pistas importantes sobre os mecanismos de carcinogênese nos casos esporádicos. As mutações na linhagem germinativa de *CDH1*, que codifica a E-caderina, uma proteína que contribui para a aderência intercelular epitelial, estão associadas a cânceres gástricos familiares, geralmente do tipo difuso. Em comparação, mutações no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CDH1 estão presentes em cerca de 50% dos tumores gástricos difusos, enquanto a expressão da E-caderina está drasticamente reduzida no restante, muitas vezes devido à metilação do promotor de *CDHI*. *Assim, a perda da função de E-caderina parece ser um critério importante no desenvolvimento do câncer gástrico difuso.*

Em contraste ao *CDH1*, os pacientes com PAF que apresentam mutações na linhagem germinativa de genes da *polipose adenomatosa coli* (PAC) apresentam maior risco de desenvolver o câncer gástrico tipo intestinal. O câncer gástrico esporádico tipo intestinal está associado a diversas anormalidades genéticas, como mutações adquiridas de β-catenina, uma proteína que se liga tanto à E-caderina como à proteína APC; instabilidade de microssatélites; e hipermetilação de genes, incluindo *TGFβRII*, *BAX*, *IGFRII* e *p16/INK4a*. Mutações de *TP53* estão presentes na maioria dos cânceres gástricos esporádicos de ambos os tipos histológicos.

- *H. pylori*. A gastrite crônica, mais comumente causada pela infecção por *H. pylori*, promove o desenvolvimento e a progressão de cânceres que podem ser induzidos por diversas alterações genéticas (Cap. 6). Como é o caso em muitas formas de inflamação crônica, a gastrite crônica induzida por *H. pylori* está associada ao aumento da produção de proteínas pró-inflamatórias, como interleucina Iβ (IL-Iβ) e fator de necrose tumoral (TNF). Portanto, não é surpreendente que os polimorfismos de genes, que codificam tais fatores e aumentam a produção dessas citocinas, confiram maior risco de desenvolvimento de câncer gástrico associado à gastrite crônica naqueles com infecção coexistente por *H. pylori*.
- *Vírus Epstein-Barr* (*EBV)*. Embora o *H. pylori* esteja mais comumente associado ao câncer gástrico, cerca de 10% dos adenocarcinomas gástricos estão associados à infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV). Ainda que o papel preciso do EBV no desenvolvimento de adenocarcinomas gástricos permaneça indefinido, é notável que nesses tumores os epissomos do EBV

******ebook converter DEMO Watermarks*******

são frequentemente clonais, sugerindo que a infecção precedeu a transformação neoplásica. Além disso, mutações de *TP53* são incomuns nos tumores gástricos EBV-positivos, sugerindo que a patogenia molecular desses cânceres é distinta de outros adenocarcinomas gástricos. Morfologicamente, tumores EBV-positivos tendem a ocorrer na parte proximal do estômago e, mais comumente, apresentam morfologia difusa com marcante infiltrado linfocítico.

Morfologia

Os adenocarcinomas gástricos são classificados de acordo com sua localização no estômago, bem como pela morfologia macroscópica e histológica. A **classificação de Lauren**, que separa cânceres gástricos em tipos **intestinal** e **difuso**, os correlaciona com os padrões distintos de alterações moleculares, como discutido anteriormente. Os cânceres do tipo intestinal tendem a ser volumosos (Fig. 15.16A) e são compostos por estruturas glandulares semelhantes à adenocarcinoma esofágico e do cólon. Os adenocarcinomas do tipo intestinal tipicamente crescem ao longo de frentes coesivas amplas que formam uma massa exofítica ou um tumor ulcerado. As células neoplásicas frequentemente contêm vacúolos apicais de mucina, e mucina abundante pode estar presente na luz das glândulas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

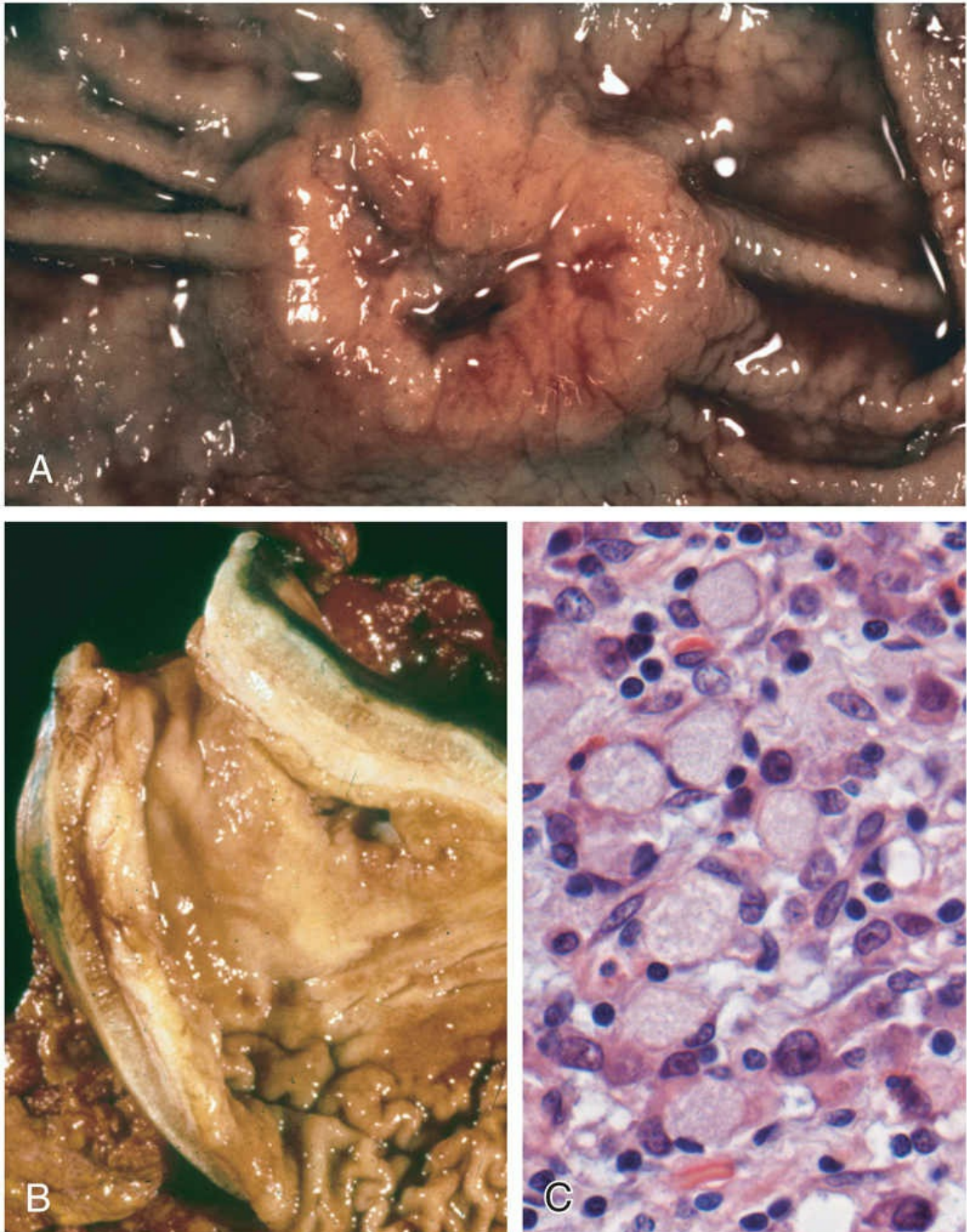



FIGURA 15.16 Adenocarcinoma gástrico. (A) Adenocarcinoma tipo intestinal que consiste em uma massa elevada com bordas proeminentes e ulceração central. Compare com a úlcera péptica na Fig. 15.15A. (B) Linite plástica. A parede gástrica é marcadamente espessada e as pregas e dobras estão parcialmente perdidas. (C) Células em anel de sinete com grandes vacúolos citoplasmáticos de mucina e núcleos deslocados perifericamente, núcleos em forma de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

lua crescente.

Cânceres gástricos difusos exibem um padrão de crescimento infiltrativo (Fig. 15.16B) e são compostos por células não coesas com grandes vacúolos de mucina que expandem o citoplasma e empurram o núcleo para a periferia, criando uma morfologia de **célula em anel em sinete** (Fig. 15.16C). Essas células permeiam a mucosa da parede do estômago individualmente ou em pequenos grupos. Uma massa pode ser difícil de ser avaliada no câncer gástrico difuso, mas esses tumores infiltrativos geralmente evocam uma reação **desmoplásica** que enrijece a parede gástrica e pode causar achatamento difuso das pregas e uma parede rígida e espessa que confere aparência de "cantil de couro" denominada *linite plástica*.

Características Clínicas

O câncer gástrico do tipo intestinal predomina em áreas de alto risco e desenvolve-se a partir de lesões precursoras, que incluem a displasia e os adenomas. A idade média de apresentação é de 55 anos e a relação homem-mulher é 2:1. Em contrapartida, a incidência de câncer gástrico difuso é relativamente uniforme entre os países, não existindo lesões precursoras identificadas, e a doença ocorre em frequência semelhante em homens e mulheres. *É importante salientar que a diminuição da incidência de câncer gástrico aplica-se apenas ao tipo intestinal*, que está mais associado à gastrite atrófica e metaplasia intestinal. Como resultado, as incidências de cânceres gástricos dos tipos intestinal e difuso, atualmente, são semelhantes em algumas regiões.

A profundidade da invasão e a extensão da metástase, linfonodal e à distância, no momento do diagnóstico, permanecem sendo os indicadores prognósticos mais poderosos de câncer gástrico. A invasão local para o duodeno, pâncreas e retroperitônio também é característico. Quando possível, a ressecção cirúrgica permanece como tratamento preferível para o adenocarcinoma gástrico. Após a ressecção cirúrgica, a taxa de sobrevida em cinco anos para o câncer gástrico inicial pode exceder

******ebook converter DEMO Watermarks*******

90%, mesmo se houver presença de metástases em linfonodos. Em contrapartida, a taxa de sobrevida em cinco anos para câncer gástrico avançado permanece abaixo de 20%, em grande parte porque os esquemas de quimioterapia atuais têm impacto limitado. Isso está mudando lentamente com as terapias individualizadas. Por exemplo, pacientes cujos tumores superexpressam o receptor do fator de crescimento epidérmico HER2 beneficiam-se com os agentes que inibem a sinalização HER2. No entanto, a maioria dos cânceres gástricos são descobertos em estágio avançado nos Estados Unidos e a taxa global de sobrevida de 5 anos é inferior a 30%.

Linfoma

Embora os linfomas extranodais possam surgir em praticamente qualquer tecido, eles se apresentam mais comumente no trato gastrointestinal, particularmente no estômago. Nos receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas e órgãos, o intestino também é o local mais frequente de linfoproliferações de células B EBV-positivas. Cerca de 5% de todas as neoplasias gástricas malignas são linfomas primários, sendo os mais comuns os indolentes linfomas de células B da zona marginal extranodal. No intestino, esses tumores são frequentemente chamados linfomas de tecido linfoide associado à mucosa (*MALT*), ou *MALTomas*. Essa entidade e o segundo linfoma primário de intestino mais comum, o linfoma de grandes células B difuso, são discutidos no Capítulo 12.

Tumor Carcinoide Neuroendócrino

Os tumores neuroendócrinos, também denominados *tumores carcinoides*, originam-se a partir de órgãos neuroendócrinos (p. ex., pâncreas endócrino) e epitélios gastrointestinais neuroendócrinos diferenciados (p. ex., células G). A maioria destes tumores é encontrada no trato gastrointestinal, e mais de 40% ocorre no intestino delgado. Depois do trato gastrointestinal, a árvore traqueobrônquica e os pulmões são os locais mais comumente envolvidos. Tumores neuroendócrinos gástricos podem estar associados à hiperplasia de células endócrinas, gastrite atrófica crônica e síndrome de Zollinger-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Ellison. Esses tumores foram chamados “carcinoides” porque apresentam crescimento mais lento do que os carcinomas. A classificação mais recente da OMS os descreve como tumores neuroendócrinos de baixo grau ou de grau intermediário. Os tumores neuroendócrinos de alto grau, denominados *carcinomas neuroendócrinos*, assemelham-se ao carcinoma de pequenas células do pulmão (Cap. 13) e, no trato gastrointestinal, são mais comuns no jejuno.

Morfologia

Os tumores neuroendócrinos são massas intramurais ou submucosas que criam pequenas lesões polipoides (Fig. 15.17A). Os tumores apresentam coloração amarelada ou castanha e provocam reação desmoplásica intensa que pode causar torção do intestino e obstrução. Ao exame histopatológico, os tumores carcinoides são compostos por ilhas, trabéculas, cordões, glândulas ou lâminas de células uniformes com citoplasma granular rosa escasso e núcleo redondo a oval e pontilhado (Fig. 15.17B).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

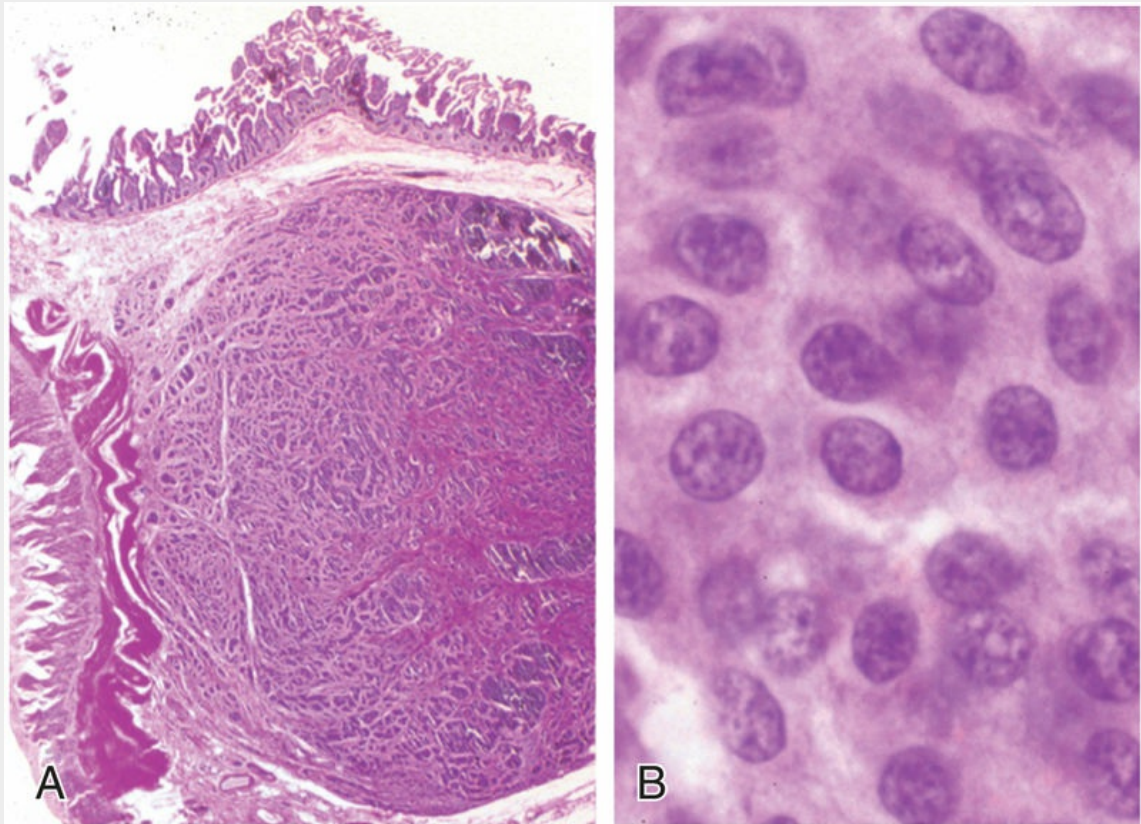



FIGURA 15.17 Tumor carcinoide gastrointestinal (tumor neuroendócrino). (A) Tumores carcinoides frequentemente formam um nódulo na submucosa composto por células tumorais embebidas no tecido fibroso denso. (B) Em grande aumento, observe a citologia regular que tipifica os tumores carcinoides. A textura da cromatina, com aglomerados finos e grossos, muitas vezes assume um padrão em "sal e pimenta". Apesar de sua aparência inócua, os carcinoides podem ser agressivos.

Características Clínicas

O pico de incidência de tumores neuroendócrinos é na sexta década de vida, mas eles podem aparecer em qualquer idade. Os sintomas são determinados pelos hormônios produzidos. Por exemplo, a *síndrome carcinoide* é causada por substâncias vasoativas secretadas pelo tumor que causam rubor cutâneo, sudorese, broncoespasmo, cólica abdominal, diarreia e fibrose valvar cardíaca do lado direito. Quando os tumores permanecem restritos ao intestino, as substâncias vasoativas liberadas são metabolizadas pelo fígado sob formas inativas — um efeito de "primeira passagem" semelhante ao

******ebook converter DEMO Watermarks*******

observado com fármacos orais. Assim, a síndrome carcinoide ocorre em menos de 10% dos pacientes e *é fortemente associada à doença metastática*.

O fator prognóstico mais importante para os tumores neuroendócrinos gastrointestinais é a localização:

- *Tumores neuroendócrinos (carcinoides) do intestino anterior* encontrados no interior do estômago, duodeno, próximo ao ligamento de Treitz, e esôfago, raramente metastatizam e geralmente são curados por ressecção. Raros tumores carcinoides produtores de gastrina, os *gastrinomas*, podem apresentar sintomas relacionados com o aumento da produção de ácido, incluindo dor e/ou sangramento por úlceras gastroduodenais, refluxo gastroesofágico refratário, e diarreia devido à inativação de enzimas pancreáticas por excesso de ácido gástrico.
- Os *tumores neuroendócrinos (carcinoides) do intestino médio* que surgem no jejuno e íleo geralmente são múltiplos e tendem a ser agressivos. Nesses tumores, a maior profundidade da invasão local, o tamanho e a presença de necrose e mitoses estão associados ao pior prognóstico.
- Os *tumores neuroendócrinos (carcinoides) do intestino posterior* que surgem no apêndice e região colorretal normalmente são descobertos incidentalmente. Aqueles que surgem no apêndice ocorrem em qualquer idade e seguem quase uniformemente um curso benigno. Tumores carcinoides retais tendem a produzir hormônios polipeptídicos e podem se manifestar com dor abdominal e perda de peso. Como eles, em geral, são descobertos quando ainda pequenos, metástases de tumores neuroendócrinos retais são incomuns.

Tumor Estromal Gastrointestinal

O tumor estromal gastrointestinal (GIST) é o tumor mesenquimal mais comum do abdome e mais da metade destes tumores ocorre no estômago. Uma grande variedade de neoplasias mesenquimais pode

******ebook converter DEMO Watermarks*******

surgir no estômago. Muitas são nomeadas de acordo com o tipo de células que lembram; por exemplo, tumores do músculo liso são chamados *leiomiomas* ou *leiomiossarcomas*, tumores da bainha nervosa são denominados *schwannomas*, e aqueles que lembram o corpo do glomo dos leitos ungueais, que também acometem outros locais, são chamados *tumores glômicos*. Esses tumores são raros e não serão discutidos aqui.

Patogenia

A alteração genética mais comum subjacente à patogenia dos GISTs é a mutação de ganho de função do gene que codifica a tirosina cinase KIT, o receptor do fator de células-tronco. Estes estão presentes em 75% a 85% de todos os GISTs. Outros 8% dos GISTs apresentam mutações que ativam uma tirosina cinase relacionada, o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas A (PDGFRA). O termo *estromal* reflete uma confusão histórica sobre a origem desse tumor, que atualmente é reconhecido como proveniente das células intersticiais de Cajal, ou células marca-passo, da camada muscular própria gastrointestinal. Por razões desconhecidas, os GISTs portadores de mutações PDGFRA estão superexpressos no estômago. As mutações do gene *KIT* e *PDGFRA* são mutuamente exclusivas, e refletem suas atividades dentro da mesma via de transdução de sinal. As mutações na linhagem germinativa destes mesmos genes estão presentes em GIST familiares raros, nos quais os pacientes desenvolvem GISTs múltiplos e também podem ter hiperplasia difusa das células de Cajal.

As mutações, tanto esporádicas quanto da linhagem germinativa, resultam em receptores tirosina cinases de KIT ou PDGFRA constitutivamente ativos e produzem sinais intracelulares que promovem a proliferação e sobrevivência de células tumorais (Cap. 6). Nos GISTs que não apresentam mutações em *KIT* ou *PDGFRA*, os genes que codificam componentes do complexo succinato desidrogenase mitocondrial (SDH) são mais comumente afetados. Essas mutações resultam em perda da função da SDH e conferem maior risco para GIST e paraganglioma. Um alelo mutante muitas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vezes é herdado, e a segunda cópia do gene pode ser mutada ou perdida no tumor. A perda da SDH causa uma série de alterações metabólicas, incluindo o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, a ativação do fator induzível por hipóxia (HIF) e o aumento da dependência da glicólise para a produção de ATP, mas a forma como essas alterações levam à transformação é incerta.

Morfologia

Os GIST gástricos primários geralmente formam massas solitárias submucosas, bem circunscritas e carnosas. As metástases podem formar múltiplos nódulos serosos pequenos ou nódulos grandes e menos numerosos no fígado; a propagação para a parte externa do abdome é incomum. Os GISTs podem ser compostos por **células fusiformes,** finas e alongadas, ou por **células epitelioides** arredondadas. O marcador diagnóstico mais útil é o KIT, que é detectável por imuno-histoquímica em 95% desses tumores.

Características Clínicas

O pico de incidência do GIST gástrico se dá por volta dos 60 anos de idade, menos de 10% ocorre em indivíduos com menos de 40 anos de idade. Em geral, os GISTs são um pouco mais comuns nos homens. Pequenos GISTs podem chamar a atenção incidentalmente durante a investigação clínica dos outros sintomas GI, o que é comum. GISTs maiores podem apresentar sintomas relacionados com efeitos de massa ou ulceração mucosa, como obstrução intestinal ou sangramento gastrointestinal. A ressecção cirúrgica completa é o tratamento de escolha para GIST gástrico localizado. O prognóstico correlaciona-se com o tamanho do tumor, o índice mitótico e a localização, sendo que os *GISTs gástricos são um pouco menos agressivos do que aqueles que surgem no intestino delgado*. A recorrência ou metástase de GIST gástricos é rara entre tumores com menos de 5 cm de diâmetro, mas comum para tumores mitoticamente ativos maiores que 10 cm. Tumores que são irressecáveis ou metastáticos muitas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vezes respondem, às vezes por anos, aos inibidores de tirosina cinase, que são ativos contra *KIT* e *PDGFRA*, como o imatinib. Infelizmente, como na leucemia mieloide crônica (Cap. 12), a resistência ao imatinib eventualmente surge devido ao crescimento de subclones com mutações adicionais de *KIT* ou *PDGFRA*. Em alguns casos, esses tumores respondem a outros inibidores de tirosina cinase com atividade contra KIT e PDGFRA.

Resumo

Tumores e pólipos gástricos

- *Pólipos gástricos inflamatórios e hiperplásicos* são lesões reativas associadas à gastrite crônica. O risco de displasia aumenta com o tamanho dos pólipos.
- *Adenomas gástricos* desenvolvem-se em um histórico de gastrite crônica e estão particularmente associados à metaplasia intestinal e atrofia da mucosa (glandular). O adenocarcinoma frequentemente origina-se a partir de adenomas gástricos que, portanto, requerem excisão completa e acompanhamento para detectar a recorrência.
- *Adenocarcinomas gástricos* são classificados de acordo com a localização e a morfologia macroscópica e histológica. Aqueles com padrão histopatológico intestinal tendem a formar tumores volumosos e podem ulcerar. Enquanto aqueles compostos por células em anel de sinete, preenchidas por muco, normalmente exibem um padrão de crescimento infiltrativo difuso, que pode espessar a parede gástrica (linite plástica), sem formar uma massa distinta.
- A infecção por *H. pylori* é o agente etiológico mais comum para o adenocarcinoma gástrico, mas outras associações, incluindo gastrite atrófica crônica e infecção pelo EBV, sugerem que várias vias de transformação neoplásica são possíveis.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Linfomas gástricos primários* são derivados mais frequentemente do tecido linfoide associado à mucosa, cujo desenvolvimento é induzido por gastrite crônica.
- Os *tumores neuroendócrinos (carcinoides)* de baixo grau e de grau intermediário originam-se de componentes difusos do sistema endócrino e são mais comuns no trato gastrointestinal, particularmente no intestino delgado. Os tumores do intestino delgado tendem a ser mais agressivos, enquanto aqueles do apêndice são quase sempre benignos.
- O *tumor estromal gastrointestinal* (GIST) é o tumor mesenquimal mais comum do abdome, ocorrendo mais frequentemente no estômago. O GIST origina-se nas células marca-passo benignas, também conhecidas como *células intersticiais de Cajal*. A maioria dos tumores apresenta mutações de ativação em c-KIT ou nas tirosina cinases de *PDGFRA,* e respondem aos inibidores de cinase.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Intestinos delgado e grosso

O intestino delgado e o cólon são os locais de uma grande variedade de doenças, muitas das quais afetam o transporte de nutrientes e água. A perturbação desses processos pode causar má absorção e diarreia. Os intestinos são também o principal local onde o sistema imune faz interface com um conjunto diversificado de antígenos presentes em alimentos e microrganismos intestinais. Recentes avanços definiram a composição e a diversidade do microbioma intestinal usando abordagens moleculares, uma vez que esses microrganismos são, em grande parte, não cultiváveis. Uma tendência comum é a associação da reduzida diversidade microbiana com a doença. O microbioma intestinal também é extraordinariamente sensível à dieta, o que pode explicar, em parte, a associação entre alergia alimentar e outras doenças induzidas pela dieta e a composição alterada do microbioma. Assim, não é de surpreender que o intestino delgado e o cólon frequentemente estejam envolvidos em processos infecciosos e inflamatórios. O cólon é o local mais comum de neoplasia gastrointestinal nas populações ocidentais.

Obstrução intestinal

Obstrução do trato gastrointestinal pode ocorrer em qualquer nível, mas o intestino delgado é mais frequentemente envolvido por causa de seu lúmen relativamente estreito. Coletivamente, *hérnias, aderências intestinais, intussuscepção e vólvulo são responsáveis por* 80% das obstruções mecânicas (Fig. 15.18), enquanto tumores e infartos são responsáveis pela maior parte restante. As manifestações clínicas da obstrução intestinal incluem dor e distensão abdominal, vômitos e obstipação. A intervenção cirúrgica geralmente é necessária em casos que envolvem obstrução mecânica ou infarto grave. O vólvulo e as adesões entre as alças intestinais estão bem ilustrados na Fig. 15.18. A seguir, breves comentários são realizados sobre as outras causas de obstrução.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

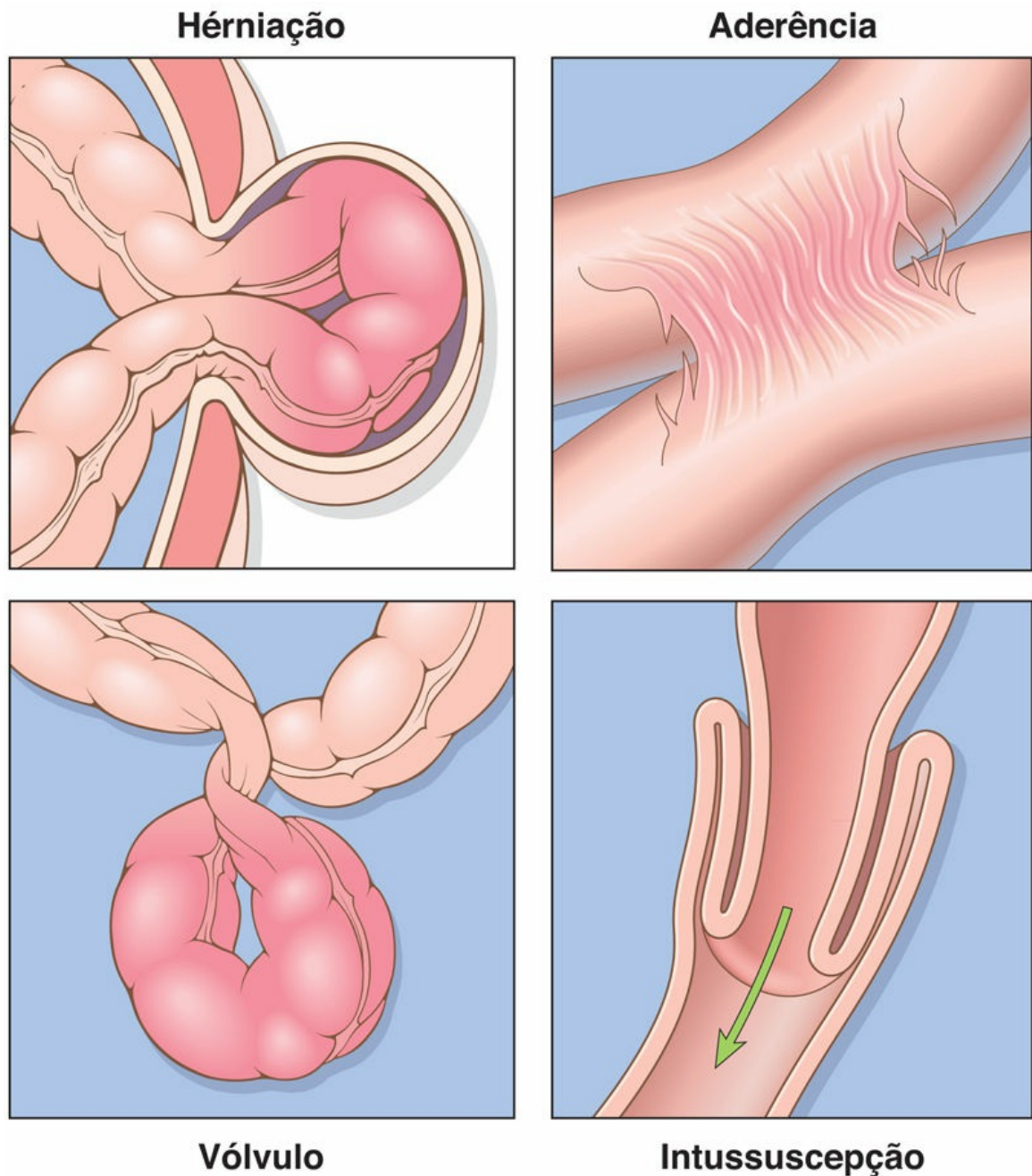



FIGURA 15.18 Obstrução intestinal. As quatro principais causas mecânicas de obstrução intestinal são (1) hérnia de um segmento nas regiões umbilical ou inguinal, (2) aderência entre alças do intestino, (3) vólvulo e (4) intussuscepção.

Intussuscepção

A intussuscepção ocorre quando um segmento do intestino, comprimido por uma onda de peristaltismo, penetra e se encaixa no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

lúmen do segmento imediatamente distal. Uma vez preso, o segmento invaginado é impulsionado pelo peristaltismo e puxa o mesentério. A intussuscepção não tratada pode progredir para obstrução intestinal, compressão de vasos mesentéricos e infarto. *A intussuscepção é a causa mais comum de obstrução intestinal em crianças com menos de 2 anos de idade.* Geralmente, não há defeito anatômico subjacente e a criança é saudável. Outros casos estão associados a infecções virais e vacinas contra rotavírus, e podem estar relacionados com a hiperplasia reativa das placas de Peyer, que podem atuar como o desencadeador da intussuscepção. Os enemas de contraste são úteis no diagnóstico e também são eficazes na correção da intussuscepção idiopática em lactentes e crianças pequenas. No entanto, a intervenção cirúrgica é necessária quando uma massa intraluminal ou tumor constituem o ponto inicial de tração, como é típico em crianças mais velhas e em adultos.

Doença de Hirschsprung

A *doença de Hirschsprung* ocorre em aproximadamente um em cada 5.000 nascidos vivos e resulta de um defeito congênito na inervação do cólon. Pode ocorrer isoladamente ou combinada a outras anormalidades do desenvolvimento. É mais comum em homens, mas tende a ser mais grave em mulheres. Irmãos de pacientes apresentam um risco aumentado de doença de Hirschsprung.

Os pacientes geralmente são neonatos que não conseguem eliminar o mecônio no período pós-natal imediato, seguido de constipação obstrutiva. As principais ameaças à vida são enterocolite, distúrbios hidroeletrolíticos, perfuração e peritonite. A ressecção cirúrgica do segmento aganglionar com anastomose do cólon normal para o reto é eficaz, embora possa levar anos para os pacientes atingirem a função intestinal normal e a continência.

Patogenia

O plexo entérico neuronal desenvolve-se a partir de células da crista neural que migram para a parede do intestino durante a embriogênese. A doença de Hirschsprung, também conhecida como

******ebook converter DEMO Watermarks*******

megacólon aganglionar congênito, ocorre quando a migração normal de células da crista neural do ceco ao reto é interrompida. Isso produz um segmento distal do intestino que não tem nem o plexo submucoso de Meissner, nem o plexo mioentérico de Auerbach ("aganglionose"), e falha em desenvolver contrações peristálticas coordenadas.**As mutações no receptor de tirosina cinase RET representam a maioria dos casos familiares** e aproximadamente 15% dos casos esporádicos. Mutações em outros genes, incluindo genes modificadores da doença, bem como fatores ambientais, também estão envolvidos.

Morfologia

A doença de Hirschsprung sempre afeta o reto, mas o comprimento dos segmentos adicionais envolvidos varia. A maioria dos casos limita-se ao reto e cólon sigmoide, mas a doença grave pode envolver todo o cólon. A região aganglionar pode apresentar-se macroscopicamente normal ou contraída, enquanto o cólon proximal normalmente inervado passa a desenvolver dilatação progressiva, como resultado da obstrução distal (Fig. 15.19). O diagnóstico da doença de Hirschsprung requer demonstração de ausência de células ganglionares no segmento afetado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

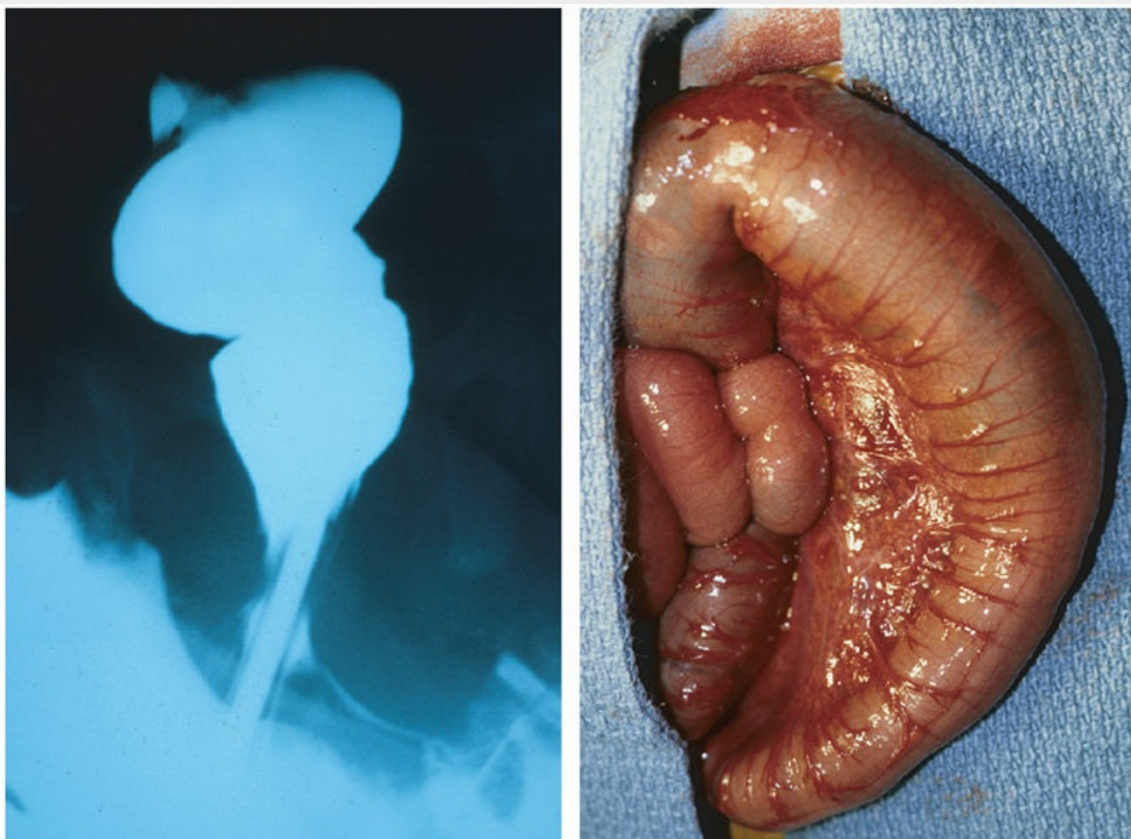



FIGURA 15.19 Doença de Hirschsprung. (A) Estudo com enema baritado pré-operatório mostrando contração do reto (*parte inferior da imagem*) e cólon sigmoide dilatado. Células ganglionares estão ausentes no reto, mas presentes no cólon sigmoide. (B) Aspecto intraoperatório correspondente do cólon sigmoide dilatado. (Cortesia da Dra. Aliya Husain, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)

Hérnia Abdominal

Qualquer fragilidade ou defeito na parede da cavidade peritoneal pode possibilitar protrusão de uma bolsa com revestimento seroso do peritônio chamado *saco herniário*. As hérnias adquiridas são mais comuns na região anterior, através dos canais inguinal e femoral ou do umbigo, ou em locais de cicatrizes cirúrgicas. As hérnias constituem motivo de preocupação por causa da protrusão visceral (*hérnia externa*). Isso é particularmente verdadeiro para as hérnias inguinais, que tendem a apresentar orifícios estreitos e sacos grandes. As alças do intestino delgado são mais frequentemente herniadas, mas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

porções do omento ou do intestino grosso também se projetam, e qualquer um deles pode ficar aprisionado. A pressão no pescoço do saco pode prejudicar a drenagem venosa, levando a estase e edema. Essas alterações aumentam o volume da alça herniada, levando ao aprisionamento permanente, ou *encarceramento*, e com o tempo, comprometimento arterial e venoso, ou *estrangulamento*, que pode resultar em infarto.

Resumo

Obstrução intestinal

- A *intussuscepção* é a causa mais comum de obstrução intestinal em crianças com menos de 2 anos de idade e geralmente pode ser tratada com enema opaco com duplo contraste (bário e ar).
- A *doença de Hirschsprung* é o resultado do defeito de migração das células da crista neural do ceco para o reto. Ele dá origem à obstrução funcional.
- *Hérnia abdominal* pode ocorrer através de qualquer fragilidade ou defeito na parede da cavidade peritoneal, incluindo canal inguinal e femoral, umbigo e locais de cicatriz cirúrgica.

Distúrbios vasculares do intestino

A maior parte do trato gastrointestinal é suprida pelas artérias celíaca, mesentérica superior e mesentérica inferior. À medida que elas se aproximam da parede intestinal, as artérias mesentéricas superior e inferior se ramificam formando as arcadas mesentéricas. As interligações entre as arcadas, bem como suprimentos colaterais a partir das circulações celíaca proximal, pudenda distal e ilíaca, tornam possível ao intestino delgado e ao cólon tolerar a perda lentamente progressiva do suprimento sanguíneo de uma artéria. Em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

contrapartida, o comprometimento agudo de qualquer vaso principal pode levar ao infarto de vários metros de intestino.

Doença Intestinal Isquêmica

A lesão isquêmica da parede do intestino pode variar de infarto da mucosa, não se estendendo além da muscular da mucosa; até infarto mural de mucosa e submucosa; e infarto transmural, envolvendo todas as três camadas da parede. Embora os infartos da mucosa ou murais frequentemente sejam secundários à hipoperfusão aguda ou crônica, o infarto transmural geralmente é causado por obstrução vascular aguda. Causas importantes de obstrução arterial aguda incluem aterosclerose grave (que geralmente é proeminente na origem dos vasos mesentéricos), aneurisma da aorta, estados de hipercoagulabilidade, uso de contraceptivo oral e embolização de vegetações cardíacas ou ateromas aórticos. Hipoperfusão intestinal também pode estar associada à insuficiência cardíaca, choque, desidratação ou fármacos vasoconstritores. Vasculites sistêmicas também podem lesar as artérias intestinais. Embora a trombose venosa mesentérica também possa levar a doença isquêmica, isto é incomum. Outras causas incluem neoplasias invasivas, cirrose, hipertensão portal, traumatismo ou massas abdominais que comprimem a drenagem portal.

Patogenia

A gravidade do comprometimento vascular, o período durante o qual se desenvolve e os vasos afetados são as principais variáveis que determinam a gravidade da doença intestinal isquêmica. As respostas intestinais à isquemia ocorrem em duas fases. A lesão hipóxica inicial ocorre no início do comprometimento vascular e, embora ocorra algum dano, as células epiteliais intestinais são relativamente resistentes à hipóxia transitória. A segunda fase, a lesão de reperfusão, é iniciada pela restauração do suprimento sanguíneo e está associada aos maiores danos. Embora os mecanismos subjacentes da lesão de reperfusão não sejam completamente compreendidos, eles envolvem a produção de radicais livres, infiltração de neutrófilos e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

liberação de mediadores inflamatórios, como proteínas do complemento e citocinas. Dois aspectos da anatomia vascular intestinal também contribuem para a distribuição dos danos isquêmicos:

- *Zonas Watershed* referem-se aos segmentos intestinais na extremidade final do seu respectivo suprimento arterial que são particularmente suscetíveis à isquemia. Essas zonas limítrofes incluem a flexura esplênica, onde as circulações arteriais mesentéricas superiores e inferiores terminam, e, em menor extensão, o cólon sigmoide e o reto, onde as circulações arteriais mesentérica inferior, pudenda e ilíaca terminam. Hipotensão ou hipoxemia generalizadas pode, portanto, causar lesão localizada, e a doença isquêmica deve ser considerada no diagnóstico diferencial para colite focal da flexura esplênica ou cólon retossigmoide.
- *Padrões da microvasculatura intestinal*. Capilares intestinais correm ao lado das glândulas, a partir da cripta até a superfície, antes de fazerem uma curva acentuada na superfície até se esvaziarem nas vênulas pós-capilares. Essa configuração deixa o epitélio da superfície particularmente vulnerável à lesão isquêmica. Assim, a atrofia epitelial superficial, ou até mesmo a necrose com descamação epitelial, com criptas normais ou hiperproliferativas, constitui uma assinatura morfológica da doença intestinal isquêmica.

Morfologia

Apesar do aumento da suscetibilidade das zonas limítrofes, o **infarto da mucosa e o infarto mural** podem envolver qualquer nível do intestino, do estômago ao ânus. O envolvimento mais frequentemente é de distribuição segmentar e desigual, e a mucosa encontra-se hemorrágica e muitas vezes ulcerada. A parede do intestino apresenta-se espessada pelo edema, que pode envolver a mucosa ou estender-se até a submucosa e muscular própria. Na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

doença grave, as alterações patológicas incluem hemorragia extensa da mucosa e submucosa, e necrose, mas hemorragia da serosa e serosite geralmente estão ausentes. A lesão é mais pronunciada na trombose arterial aguda e **infarto transmural**. Muco corado de sangue ou sangue acumulam-se dentro do lúmen. A necrose coagulativa da muscular própria ocorre em 1 a 4 dias e pode estar associada à serosite purulenta e perfuração.

O exame microscópico do intestino isquêmico demonstra **atrofia ou descamação do epitélio de superfície** (Fig. 15.20A). Em contrapartida, as criptas podem apresentar-se hiperproliferativas. Infiltrados inflamatórios inicialmente estão ausentes na isquemia aguda, mas neutrófilos são recrutados algumas horas após a reperfusão. A isquemia crônica é acompanhada por formação de cicatriz fibrosa da lâmina própria (Fig. 15.20B) e, raramente, formação de constrição. Nas fases agudas da lesão isquêmica, superinfecção bacteriana e liberação de enterotoxinas podem induzir formação de pseudomembrana que pode se assemelhar à colite pseudomembranosa associada ao *Clostridium difficile* (discutido mais adiante).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

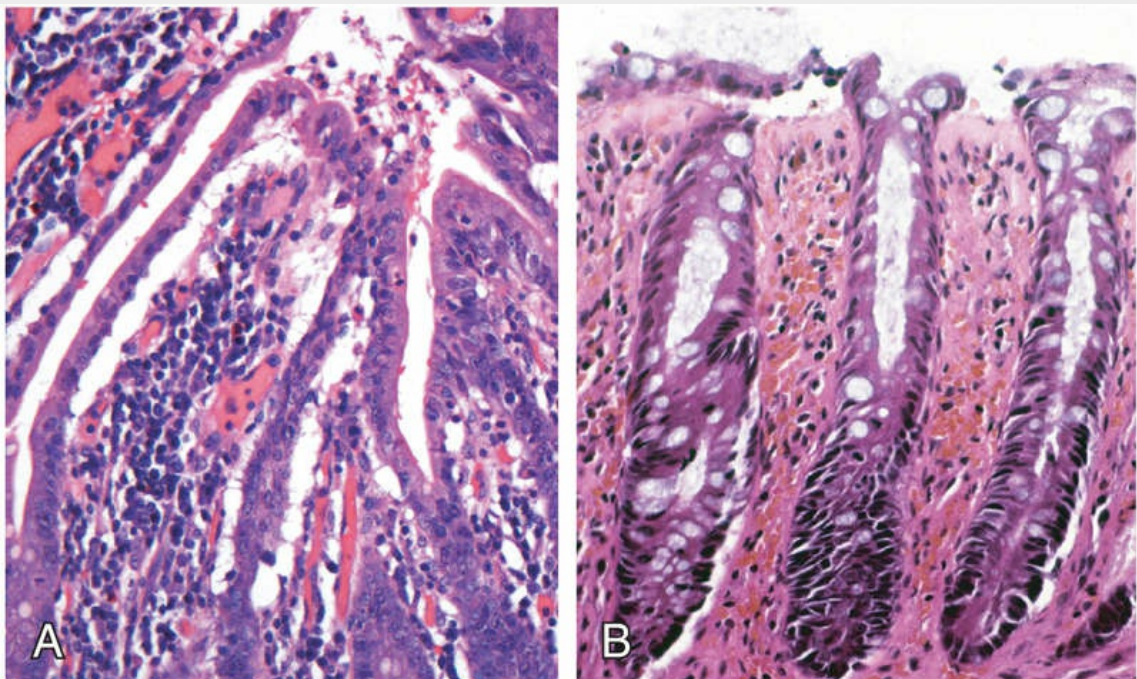



FIGURA 15.20 Isquemia. (A) Epitélio viloso atenuado e parcialmente destacado característico da isquemia jejunal aguda. Observe os núcleos hipercromáticos das células proliferativas da cripta. (B) Isquemia crônica do cólon com epitélio de superfície atrófico e lâmina própria fibrótica.

Características Clínicas

Doença intestinal isquêmica tende a ocorrer em idosos, com cardiopatia ou doença vascular coexistentes. O infarto transmural agudo normalmente se manifesta através de dor abdominal intensa e súbita, e sensibilidade, por vezes acompanhada de náuseas, vômitos, diarreia sanguinolenta ou fezes macroscopicamente melanóticas. Essa apresentação pode evoluir para choque e colapso vascular em um período de horas como resultado da perda de sangue. Sons peristálticos diminuem ou desaparecem, e espasmo muscular confere rigidez da parede abdominal semelhante a uma prancha. Como esses sinais físicos sobrepõem-se aos de outras emergências abdominais, incluindo apendicite aguda, úlcera perfurada e colecistite aguda, o diagnóstico de infarto intestinal pode ser tardio ou negligenciado, com consequências desastrosas. À medida que a barreira da mucosa rompe-se, bactérias entram na circulação e pode haver desenvolvimento de sepse; a taxa de mortalidade pode ser superior a 50%.

A progressão global da enterite isquêmica depende da causa subjacente e gravidade da lesão:

- Os *infartos murais* e *da mucosa,* por si só, podem não ser fatais. No entanto, podem progredir para infarto transmural mais extenso se o suprimento vascular não for restaurado pela correção da lesão ou, na doença crônica, pelo desenvolvimento de um suprimento colateral adequado.
- A *isquemia crônica* pode se mascarar como doença intestinal inflamatória, com episódios de diarreia sanguinolenta intercalada com períodos de recuperação.
- *Infecção por citomegalovírus* (*CMV*) causa doença

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gastrointestinal isquêmica como consequência do tropismo viral e infecção de células endoteliais. A infecção por CMV pode ser uma complicação da terapia imunossupressora (Cap. 9).

- *Enterocolite por radiação* ocorre quando o trato gastrointestinal é irradiado. Além do dano epitelial, a lesão vascular induzida por radiação pode ser significativa e produzir alterações semelhantes às da doença isquêmica.
- A *enterocolite necrosante* é uma doença idiopática dos intestinos delgado e grosso, que pode resultar em necrose transmural. É a emergência gastrointestinal adquirida mais comum em neonatos, particularmente os prematuros ou de baixo peso ao nascer. Ocorre mais frequentemente quando a alimentação oral é iniciada (Cap. 7). Embora a patogenia da enterocolite necrosante ainda não tenha sido bem definida, a lesão isquêmica geralmente é considerada fator contribuinte.
- *Angiodisplasia* caracteriza-se por vasos sanguíneos malformados da submucosa e mucosa, e ocorre mais frequentemente no ceco ou cólon direito, e geralmente se apresenta após a sexta década de vida. Embora a angiodisplasia afete menos de 1% na população adulta, *é responsável por 20% dos principais episódios de menor sangramento intestinal.*

Hemorroidas

As hemorroidas são vasos colaterais anais e perianais dilatados que conectam os sistemas venosos portal e caval para aliviar a pressão venosa elevada dentro do plexo hemorroidário. Assim, embora as hemorroidas sejam menos graves do que as varizes esofágicas, a patogenia dessas lesões é similar. São desordens comuns, que afetam cerca de 5% da população em geral. Os fatores predisponentes mais comuns constituem obstipação e esforço associado, que aumentam as pressões intra-abdominais e venosas; estase venosa da gravidez; e hipertensão portal.

Os vasos colaterais dentro do plexo hemorroidal inferior estão

******ebook converter DEMO Watermarks*******

localizados abaixo da linha anorretal, e são denominados **hemorroidas externas**, enquanto aqueles que resultam da dilatação do plexo hemorroidal superior, dentro do reto distal, são chamados **hemorroidas internas**. Ao exame histológico, as hemorroidas consistem em vasos submucosos dilatados, de paredes finas, que se projetam sob a mucosa anal ou retal. Esses vasos estão sujeitos a trauma levando ao sangramento retal. Além disso, tendem a tornar-se inflamados e trombosados.

As hemorroidas geralmente se manifestam com dor e sangramento retal, particularmente sangue vermelho-vivo observado no papel higiênico. As hemorroidas também podem se desenvolver como resultado da hipertensão portal, onde as implicações são mais ameaçadoras. O sangramento hemorroidal geralmente não é uma emergência médica; as opções de tratamento incluem escleroterapia, ligadura elástica e coagulação infravermelha. Em casos graves, as hemorroidas podem ser removidas cirurgicamente por *hemorroidectomia*.

Resumo

Distúrbios vasculares do intestino

- Isquemia intestinal pode ocorrer como resultado de *obstrução arterial ou venosa*.
- Doença intestinal isquêmica resultante de hipoperfusão é mais comum na flexura esplênica, cólon sigmoide e reto; essas são zonas limítrofes onde as duas circulações arteriais terminam.
- Vasculites sistêmicas e doenças infecciosas (p. ex., infecção por CMV) podem causar doença vascular que não está confinada ao trato gastrointestinal.
- Angiodisplasia é uma causa comum de sangramento gastrointestinal inferior em idosos.
- Hemorroidas são vasos colaterais que se formam em resposta à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hipertensão venosa.

Doença diarreica

A diarreia é definida como um aumento na massa, frequência ou fluidez das fezes, tipicamente em quantidades superiores a 200 gramas por dia. Em casos graves, o volume de fezes pode exceder 14 L por dia e, sem reposição de líquidos, resulta em óbito. Em todo o mundo, as doenças diarreicas representam mais de 700 mil mortes de crianças menores de 5 anos, tornando-as a segunda principal causa de morte nesta faixa etária. A diarreia dolorosa, sanguinolenta e de pequeno volume é conhecida como *disenteria*. A diarreia é um sintoma comum de muitas doenças intestinais, incluindo as causadas por infecção, inflamação, isquemia, má absorção e deficiência nutricional. Pode ser classificada em quatro categorias principais:

- A *diarreia secretora* é caracterizada por fezes isotônicas e persistentes durante o jejum.
- A *diarreia osmótica*, como a que ocorre na deficiência de lactase, deve-se a forças osmóticas exercidas por solutos luminais não absorvidos. O líquido diarreico é pelo menos 50 mOsm mais concentrado do que o plasma, e a condição diminui com o jejum.
- A *diarreia mal-absortiva* causada pela absorção inadequada de nutrientes está associada à esteatorreia e é aliviada pelo jejum.
- A *diarreia exsudativa* deve-se à doença inflamatória e é caracterizada por fezes sanguinolentas purulentas que continuam durante o jejum.

Iniciaremos nossa discussão pela diarreia mal-absortiva. Outros distúrbios associados a tipos de diarreia secretora e exsudativa (p. ex., cólera e doença intestinal inflamatória, respectivamente) são abordados em seções separadas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Diarreia Mal-absortiva

A diarreia mal-absortiva manifesta-se mais comumente como uma *diarreia crônica* caracterizada por absorção defeituosa de lipídeos, vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis, proteínas, carboidratos, eletrólitos, minerais e água. A diarreia mal-absortiva crônica provoca perda de peso, anorexia, distensão abdominal, borborigmo e perda de massa muscular. A principal característica da diarreia mal-absortiva é a *esteatorreia*, caracterizada por gordura fecal excessiva e fezes volumosas, espumosas, gordurosas, amarelas ou cor de argila. *Os distúrbios crônicos de má absorção mais comumente encontrados nos países ocidentais são: insuficiência pancreática, doença celíaca e doença de Crohn*. A enteropatia ambiental (anteriormente conhecida como espru tropical) é generalizada em algumas comunidades nos países em desenvolvimento.

A má absorção resulta de uma perturbação em pelo menos uma das quatro fases de absorção de nutrientes:

- *Digestão intraluminal*, na qual proteínas, carboidratos e gorduras são degradados em formas absorvíveis.
- *Digestão terminal*, que envolve a hidrólise de carboidratos e peptídeos por dissacaridases e peptidases, respectivamente, na borda em escova da mucosa do intestino delgado.
- *Transporte transepitelial*, no qual nutrientes, líquidos e eletrólitos são transportados e processados pelo epitélio do intestino delgado.
- *Transporte linfático* de lipídeos absorvidos.

Em muitos distúrbios de má absorção, o defeito de um desses processos é predominante, mas geralmente há contribuição de mais de um (Tabela 15.3). Como resultado, as síndromes de má absorção assemelham-se umas às outras, mais do que diferem entre si. Os sinais e sintomas incluem diarreia (devida à má absorção de nutrientes e secreção intestinal excessiva), flatulência, dor abdominal e perda de peso. A absorção inadequada de vitaminas e minerais pode resultar em anemia e mucosite, devido à deficiência de piridoxina, folato ou de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vitamina B_{12}; sangramento devido à deficiência de vitamina K; osteopenia e tetania por deficiência de cálcio, magnésio ou de vitamina D; ou neuropatia devido à deficiência de vitamina A ou vitamina B_{12}. Vários distúrbios endócrinos e cutâneos também podem ocorrer. A infecção micobacteriana, que pode levar a defeitos no transporte linfático, é discutida juntamente com as causas infecciosas de diarreia na próxima seção.

Tabela 15.3

Defeitos na Doença Mal-absortiva e Diarreica

Doença	Digestão Intraluminal	Digestão Terminal	Transporte Transepitelial	Transporte Linfático
Doença celíaca		+	+	
Espru tropical		+	+	
Pancreatite crônica	+			
Fibrose cística	+			
Má absorção primária de ácido biliar	+		+	
Síndrome carcinoide			+	
Enteropatia autoimune		+	+	
Deficiência de dissacaridase		+		
Doença de Whipple, infecção micobacteriana				+
Abetalipoproteinemia			+	
Gastroenterite viral		+	+	
Gastroenterite bacteriana		+	+	
Gastroenterite parasitária		+	+	
Doença intestinal inflamatória	+	+	+	

+ indica que o processo pode ser anormal na doença relacionada. Outros processos não são tipicamente afetados.

Fibrose Cística

A fibrose cística é discutida em mais detalhes em outro capítulo (Cap. 7). Apenas a má absorção associada à fibrose cística será descrita aqui. Devido a mutações do regulador da condutância transmembranar da fibrose cística epitelial (*CFTR*), indivíduos com fibrose cística apresentam defeitos no transporte iônico intestinal e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ductal pancreático. Essa anormalidade interfere na secreção de bicarbonato, sódio e água, resultando em hidratação luminal inadequada. O conteúdo luminal viscoso pode resultar em íleo meconial, que está presente em até 10% dos neonatos com fibrose cística. No pâncreas, os ductos ficam tamponados por um muco espesso. Isto leva a obstrução, autodigestão crônica de baixo grau do pâncreas e subsequente *insuficiência pancreática exócrina em mais de 80% dos pacientes*. O resultado é a falha de absorção de nutrientes na fase intraluminal, que pode ser eficazmente tratada, na maioria dos pacientes, com suplementação oral enzimática.

Doença Celíaca

A doença celíaca, também conhecida como *espru celíaco* ou *enteropatia sensível ao glúten*, é uma enteropatia imunomediada desencadeada pela ingestão de cereais que contêm glúten, como trigo, centeio ou cevada, em pessoas geneticamente predispostas. Em países cujas populações consistem predominantemente em pessoas brancas de ascendência europeia, a doença celíaca é uma doença comum, com prevalência estimada de 0,5 a 1%. O tratamento primário para doença celíaca é uma *dieta livre de glúten*, que resulta na melhora sintomática da maioria dos pacientes.

Patogenia

A doença celíaca é uma reação imune intestinal ao glúten, a principal proteína de armazenamento do trigo e grãos semelhantes. O glúten é digerido, por enzimas luminais e da borda em escova, em aminoácidos e peptídeos, incluindo um peptídeo gliadina de 33 aminoácidos que é resistente à degradação por proteases gástricas, pancreáticas e do intestino delgado (Fig. 15.21). A gliadina é deaminada por transglutaminases teciduais e torna-se capaz de interagir com HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 das células apresentadoras de antígenos e ser apresentada às células T CD4 + . Essas células T na lâmina própria produzem citocinas que provavelmente contribuem para o dano tecidual e a histopatologia característica da mucosa. À resposta do anticorpo segue-se: a produção de anticorpos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

antitransglutaminase tecidual, antigliadina deaminada e, talvez como resultado de epítopos de reatividade cruzada, anticorpos antiendomísio, que são úteis para o diagnóstico. Eles podem ser utilizados para monitorar a doença, o título cai tipicamente em 3 a 6 meses após a adoção da dieta livre de glúten. No entanto, se esses anticorpos contribuem para a patogenia da doença celíaca ou são apenas marcadores permanece controverso. Além das células CD4 + , há um acúmulo de células CD8+ que não são específicas para gliadina, mas também podem contribuir para o desenvolvimento do dano tecidual. Acredita-se que os peptídeos gliadina deaminados induzam as células epiteliais a produzir a citocina IL-I5, que por sua vez desencadeia a ativação e a proliferação de linfócitos intraepiteliais CD8+ que podem se tornar citotóxicos e matar enterócitos que foram induzidos por diversos estressores a expressar MIC-A na superfície. Esta molécula é reconhecida pelo receptor de NKG2D ativado nas células T CD8 + . Os danos causados por esses mecanismos imunes podem aumentar o movimento de peptídeos gliadina através do epitélio, que são então deamidados pela transglutaminase tecidual, perpetuando assim o ciclo de doença.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

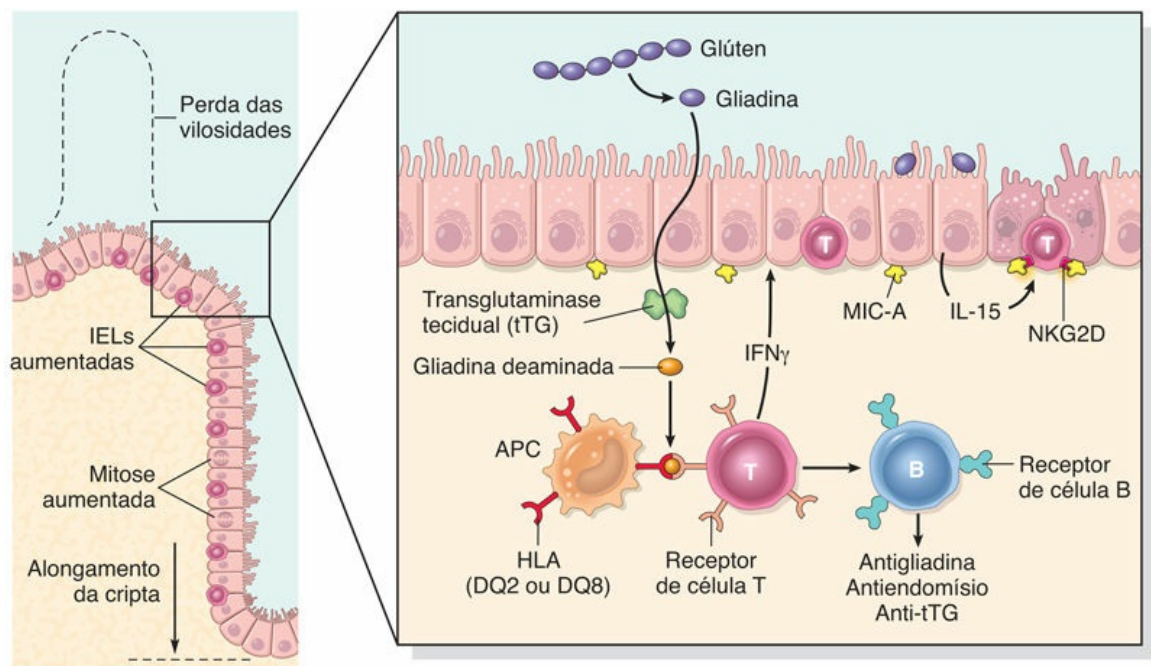



FIGURA 15.21 Alterações morfológicas que podem estar presentes na doença celíaca, incluindo graus variados de atrofia vilosa, aumento do número de linfócitos intraepiteliais (IELs) e proliferação epitelial com alongamento da cripta (*à esquerda*). Um modelo para a patogenia da doença celíaca (*à direita*). Observe que tanto os mecanismos imunes inatos como os adaptativos estão envolvidos nas respostas do tecido à gliadina. As células T CD4 (produzindo IFNγ) são mostradas na lâmina própria, e as células T CD8, expressando o receptor NKG2D, entre as células epiteliais.

Quase todas as pessoas comem grãos e estão expostas ao glúten e à gliadina e a maioria não desenvolve doença celíaca. Assim, fatores relacionados com o hospedeiro determinam o desenvolvimento da doença. Entre eles, as proteínas HLA parecem ser críticas, já que quase todos os indivíduos com doença celíaca são portadores dos alelos HLA-DQ2 ou HLA- DQ8 de classe II. Existe também uma associação de doença celíaca com outras doenças imunes, incluindo diabetes tipo I, tireoidite e síndrome de Sjögren.

Morfologia

A biópsia da segunda porção do duodeno ou jejuno proximal, que estão expostas às maiores concentrações de glúten na dieta, geralmente são diagnósticas da doença celíaca. O quadro histopatológico é caracterizado pelo aumento do número de linfócitos T **com linfocitose intraepitelial, hiperplasia das criptas** e **atrofia das vilosidades** (Fig. 15.22). Essa perda de área de superfície da mucosa e de borda em escova provavelmente explica a má absorção. Além disso, as taxas aumentadas de renovação epitelial, refletidas no aumento da atividade mitótica da cripta, podem limitar a capacidade dos enterócitos absortivos de se diferenciar completamente e expressar proteínas necessárias para a digestão terminal e transporte transepitelial. Outras características da doença celíaca incluem aumento do número de plasmócitos, mastócitos e eosinófilos, especialmente dentro da parte superior da lâmina própria. Deve ser notado que a linfocitose intraepitelial e a atrofia das vilosidades podem estar presentes em outras doenças, inclusive

******ebook converter DEMO Watermarks*******

a enterite viral. A combinação de achados histológicos e sorológicos é mais específica para o diagnóstico da doença celíaca.

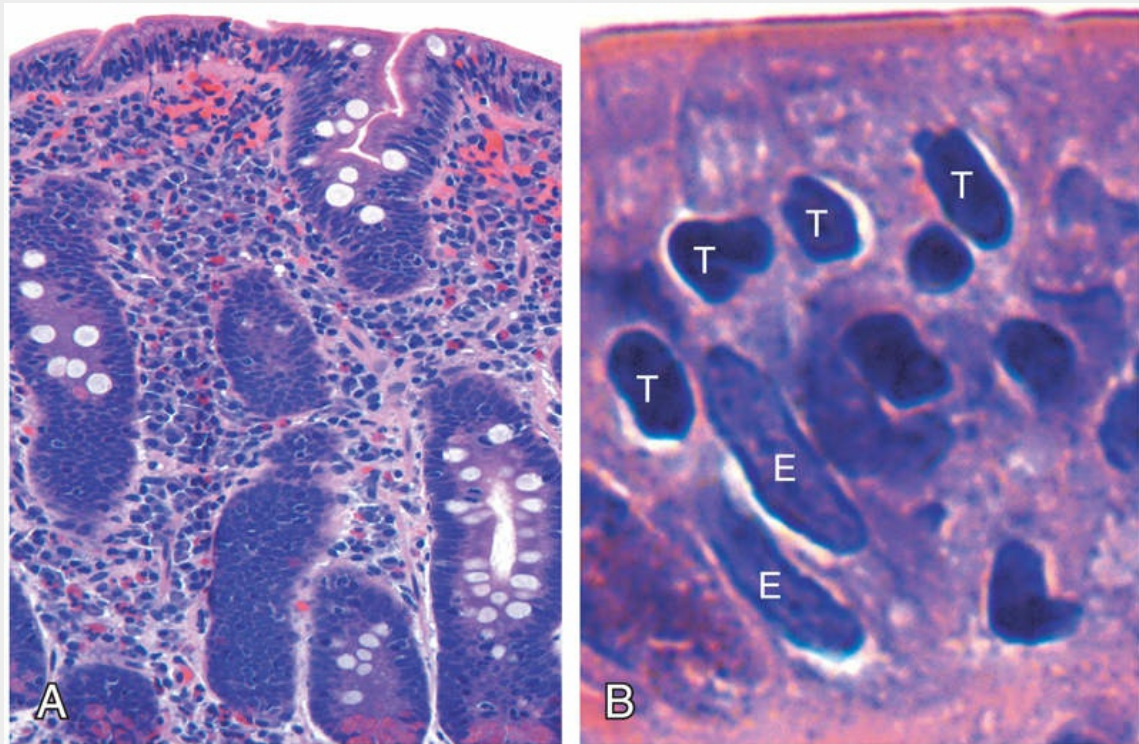



FIGURA 15.22 Doença celíaca. (A) Casos avançados de doença celíaca mostram perda completa das vilosidades ou atrofia vilosa total. Observe os infiltrados densos de plasmócitos na lâmina própria. (B) Infiltração do epitélio superficial por linfócitos T, que podem ser reconhecidos pelos seus núcleos densamente corados (*T*). Compare com núcleos epiteliais alongados e de coloração pálida (*E*).

Características Clínicas

A doença celíaca pediátrica afeta as crianças do sexo masculino e feminino igualmente, pode se manifestar por meio de *sintomas clássicos*, geralmente entre 6 e 24 meses de idade (após a introdução de glúten na dieta) com sinais de irritabilidade, distensão abdominal, anorexia, diarreia, falha no crescimento, perda de peso ou perda muscular. As crianças com sintomas *não clássicos* tendem a apresentar a doenças em idade maior, e apresentam queixas de dor abdominal,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

náuseas, vômitos, inchaço ou constipação. Uma lesão cutânea bolhosa pruriginosa característica, *dermatite herpetiforme*, também está presente em até 10% dos pacientes, e a incidência de *gastrite linfocítica* e *colite linfocítica* também está aumentada.

Nos adultos, a doença celíaca manifesta-se mais comumente entre as idades de 30 e 60 anos. No entanto, muitos casos escapam da atenção clínica por longos períodos devido a apresentações atípicas. Alguns pacientes apresentam doença celíaca silenciosa, definida como sorologia positiva e atrofia das vilosidades, sem sintomas, ou doença celíaca latente, na qual a sorologia positiva não é acompanhada por atrofia das vilosidades. A doença celíaca sintomática do adulto frequentemente está associada à anemia (devido à deficiência de ferro e, menos comumente, deficiência de B_{12} e folato), diarreia, distensão abdominal e fadiga.

Testes sorológicos não invasivos geralmente são realizados antes da biópsia. Os testes mais sensíveis são a presença de anticorpos IgA à transglutaminases teciduais ou anticorpos IgA ou IgG para gliadina deaminada. Anticorpos antiendomísio são altamente específicos, mas menos sensíveis do que outros anticorpos.

Pacientes com doença celíaca apresentam taxas superiores ao normal de desenvolver doenças malignas. O câncer mais comum associado à doença celíaca é o *linfoma de célula T associado à enteropatia*, um tumor agressivo de linfócitos T intraepiteliais. O *adenocarcinoma do intestino delgado* também é mais frequente em pessoas com doença celíaca. Assim, quando sintomas como dor abdominal, diarreia e perda de peso desenvolvem-se apesar de uma dieta rigorosamente sem glúten, o câncer ou o *espru refratário*, no qual a resposta a uma dieta isenta de glúten é falha, deve ser considerado. É, no entanto, importante reconhecer que a falha em aderir a uma dieta sem glúten é a causa mais comum dos sintomas recorrentes e que a maioria das pessoas com doença celíaca alcança resultado positivo com as restrições alimentares e morrem por causas não relacionadas.

Enteropatia Ambiental

O termo ***disfunção entérica ambiental*, ou *enteropatia ambiental*,**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

refere-se a uma síndrome de problemas de crescimento e uma função intestinal prejudicada que é comum nos países em desenvolvimento, incluindo muitas partes da África subsaariana, como Zâmbia, populações aborígenes no norte da Austrália e alguns grupos na América do Sul e Ásia, como moradores de comunidades carentes no Brasil, Guatemala, Índia e Paquistão. O impacto da enteropatia ambiental, que anteriormente era chamada *enteropatia tropical* ou *espru tropical*, não pode ser minimizado, pois se estima que acometa mais de 150 milhões de crianças em todo o mundo. Embora a desnutrição contribua para a patogenia dessa doença, nem a alimentação suplementar nem a suplementação de vitaminas e minerais é capaz de reverter completamente a síndrome. Surtos repetidos de diarreia nos primeiros 2 a 3 anos de vida estão mais intimamente ligados à enteropatia ambiental, mas nenhum agente infeccioso foi estabelecido como agente causador desses episódios diarreicos. Amostras de biópsia intestinal foram examinadas em apenas um pequeno número de casos e relatou-se que as características histológicas são mais semelhantes às da doença celíaca grave do que as da enterite infecciosa.

Deficiência de Lactase (Dissacaridase)

A deficiência de lactase origina diarreia osmótica porque, na sua ausência, a lactose osmoticamente ativa permanece no lúmen. As dissacaridases, incluindo a lactase, estão localizadas na membrana apical da borda em escova das células epiteliais absortivas das vilosidades. Como o defeito é bioquímico, as biópsias geralmente não são significativas. A deficiência de lactase é dividida em dois tipos:

- *Deficiência congênita de lactase* é um transtorno autossômico recessivo causado por uma mutação no gene que codifica a lactase. A doença é rara e manifesta-se como diarreia explosiva com fezes aquosas, espumantes e distensão abdominal após ingestão de leite. Os sintomas diminuem quando a exposição ao leite e produtos lácteos é interrompida.
- *Deficiência adquirida de lactase* é causada por infrarregulação da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

expressão gênica da lactase e é particularmente comum entre as populações de indígenas americanos, afro-americanos e chineses. A infrarregulação da lactase ocorre no intestino após a infância, talvez refletindo o fato de que, antes da criação de animais leiteiros, a lactase era desnecessária após a amamentação ser interrompida. O início da deficiência de lactase adquirida às vezes está associado a infecções entéricas virais ou bacterianas.

Abetalipoproteinemia

Abetalipoproteinemia é uma doença autossômica recessiva caracterizada pela incapacidade de secretar lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Embora rara, um exemplo dela é o defeito de transporte transepitelial que leva à má absorção. A mutação na *proteína de transferência de triglicerídeos microssomal* torna os enterócitos incapazes de exportar lipoproteínas e ácidos graxos livres. Como resultado, os monoglicerídeos e triglicerídeos acumulam-se dentro das células epiteliais. A abetalipoproteinemia manifesta-se na infância e o quadro clínico é caracterizado por crescimento insuficiente, diarreia e esteatorreia. A falha em absorver os ácidos graxos essenciais leva a deficiências de vitaminas lipossolúveis, e defeitos de lipídeos em membranas plasmáticas produzem grandes hemácias acantocíticas (células com proeminências semelhantes a espinhos) em esfregaços de sangue periférico.

Colite Microscópica

A *colite microscópica* compreende duas entidades: a *colite colagenosa* e a *colite linfocítica*. Essas doenças idiopáticas manifestam-se com diarreia crônica, aquosa, não sanguinolenta, sem perda de peso. Os achados de estudos radiológicos e endoscópicos geralmente são normais. A colite colagenosa, que ocorre principalmente em mulheres de meia-idade e idosas, caracteriza-se pela presença de uma camada de colágeno denso, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e infiltrado inflamatório misto dentro da lâmina própria. A colite linfocítica é histologicamente similar, entretanto a camada de colágeno

******ebook converter DEMO Watermarks*******

subepitelial tem espessura normal e o aumento da intraepitelial, predominantemente em razão dos linfócitos T, pode ser maior. A colite linfocítica está associada às doenças celíaca e autoimune, incluindo tireoidite, artrite e gastrite autoimune ou linfocítica.

Doença do Enxerto *Versus* Hospedeiro

A doença do enxerto *versus* hospedeiro ocorre após o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. O intestino delgado e o cólon estão envolvidos na maioria dos casos. Embora a doença do enxerto *versus* hospedeiro seja causada por danos, às células epiteliais do receptor, mediados pelas células T do doador, o infiltrado linfocítico na lâmina própria é geralmente escasso, sugerindo que citocinas secretadas pelas células T podem ser os mediadores principais da lesão epitelial. A apoptose epitelial, particularmente de células das criptas, é o achado histológico mais comum. A doença do enxerto *versus* hospedeiro intestinal frequentemente manifesta-se como diarreia aquosa.

Resumo

Diarreia mal-absortiva

- A diarreia pode ser caracterizada como *secretora, osmótica, mal-absortiva ou exsudativa*.
- A má absorção associada à fibrose cística é resultado de *insuficiência pancreática* (ou seja, enzimas digestivas pancreáticas inadequadas) e *degradação luminal deficiente* de nutrientes.
- A *doença celíaca* é uma enteropatia imunomediada desencadeada pela ingestão de grãos que contêm glúten. A diarreia mal-absortiva na doença celíaca é causada pela perda de área de *superfície da borda em escova* e, possivelmente, maturação deficiente de enterócito.
- A *deficiência de lactase* provoca diarreia osmótica devido à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

incapacidade de degradar ou absorver a lactose.

- A *abetalipoproteinemia* caracteriza-se pela incapacidade de secretar lipoproteínas ricas em triglicerídeos devido a um defeito de transporte transepitelial herdado.
- As duas formas de colite microscópica, *colite colagenosa* e *colite linfocítica*, causam diarreia aquosa crônica. O intestino está macroscopicamente normal e as doenças são identificadas por suas características histopatológicas.

Enterocolite Infecciosa

Este problema global é responsável por mais de 1 milhão de mortes por ano e 10% de todas as mortes em pacientes com menos de 5 anos de idade em todo o mundo. A enterocolite pode se manifestar com ampla gama de sinais e sintomas, como diarreia, dor abdominal, urgência, desconforto perianal, incontinência e hemorragia. Infecções bacterianas, como *Escherichia coli* enterotoxigênica, frequentemente são responsáveis, mas os patógenos mais comuns variam com a idade, a nutrição e o estado imunológico do hospedeiro, bem como por influências ambientais (Tabela 15.4). Por exemplo, as epidemias de cólera são comuns em áreas com saneamento precário, como resultado de medidas de saúde pública inadequadas ou como consequência de desastres naturais (p. ex., o terremoto do Haiti de 2010) ou guerra. A diarreia infecciosa pediátrica, que pode resultar em desidratação grave e acidose metabólica, geralmente é causada por vírus entéricos. Um resumo das características clínicas e epidemiológicas, e de causas selecionadas de enterocolite bacteriana, é apresentado na Tabela 15.4. Enterocolites representativas bacterianas, virais e parasitárias são discutidas a seguir.

Tabela 15.4

Características da Enterocolite Bacteriana

					Locais do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tipo de Infecção	Geografia	Reservatório	Transmissão	Epidemiologia	GI afetados
Cólera	Índia, África	Frutos do mar	Fecal-oral, água	Esporádica, endêmica, epidêmica	Intestino delgado
Campylobacter spp.	Países desenvolvidos	Galinhas, ovelhas, porcos, gado	Aves, leite e outros alimentos	Esporádica, crianças, viajantes	Cólon
Shigelose	Todo o mundo, endêmica em países em desenvolvimento	Humanos	Fecal-oral, alimento, água	Crianças, trabalhadores migrantes, viajantes, casas de repouso	Cólon esquerdo íleo
Salmonelose	Por todo o mundo	Aves, animais de fazenda, répteis	Carne, aves, ovos, leite	Crianças, idosos	Cólon, intestino delgado
Febre entérica (tifoide)	Índia, México, Filipinas	Humanos	Fecal-oral, água	Crianças, adolescentes, viajantes	Intestino delgado
Yersinia spp.	Norte e Centro da Europa	Porcos, vacas, cachorros e gatos	Porcos, leite, água	Casos agrupados	Íleo, apêndice, cólon direito
Escherichia coli					
Enterotoxigênica (ETEC)	Países em desenvolvimento	Desconhecido	Alimentos ou fecal-oral	Crianças pequenas, adolescentes, viajantes	Intestino delgado
Enteropatogênica (EPEC)	Todo o mundo	Humanos	Fecal-oral	Crianças pequenas	Intestino delgado
Entero-hemorrágica (EHEC)	Todo o mundo	Disseminado, inclusive no gado	Carne, leite, produtos lácteos	Esporádica e epidêmica	Cólon
Enteroinvasiva (EIEC)	Países em desenvolvimento	Desconhecido	Queijos, outros alimentos, água	Crianças	Cólon
Enteroagregadora (EAEC)	Todo o mundo	Desconhecido	Desconhecido	Crianças, adultos e viajantes	Cólon
Colite Pseudomembranosa (*C. difficile*)	Todo o mundo	Humanos, hospitais	Uso de antibióticos	Imunossuprimidos, tratados com antibiótico	Cólon
Doença de Whipple	Rural > urbana	Desconhecido	Desconhecido	Raro	Intestino delgado
Infecção micobacteriana	Todo o mundo	Desconhecido	Desconhecido	Imunossuprimidos, endêmica	Intestino delgado

SNC, sistema nervoso central; *GI*, gastrointestinal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Cólera

Os microrganismos *Vibrio cholerae* são bactérias Gram-negativas em formato de vírgula que causam cólera, uma doença que era endêmica, no Vale do Ganges, na Índia e em Bangladesh, por todo o registro histórico. O *V. cholerae* é transmitido primariamente por água potável contaminada. No entanto, também pode estar presente em alimentos, e causa raros casos de doença associada a frutos do mar. Há uma variação sazonal acentuada na maioria dos locais devido ao rápido crescimento de bactérias *Vibrio* em temperaturas mornas. Os únicos reservatórios animais são os frutos do mar e plânctons.

Patogenia

Os organismos *Vibrio* não são invasivos, mas causam a doença ao produzir uma toxina que interfere com a função absortiva dos enterócitos. Proteínas flagelares, que estão envolvidas na motilidade e fixação, são necessárias para a colonização bacteriana eficiente, e uma metaloproteinase secretada, que também tem atividade de hemaglutinina, é importante para o desprendimento bacteriano e a eliminação nas fezes. No entanto, é a *enterotoxina pré-formada*, a toxina do cólera, que causa a doença. A toxina é composta por cinco subunidades B, que direcionam a endocitose, e uma única subunidade A ativa, que é distribuída para o retículo endoplasmático por *transporte retrógrado*. Um fragmento da subunidade A é transportado da luz do retículo endoplasmático até o citosol, onde interage com fatores de ribosilação de ADP citosólico e ativa a proteína G $G_{S\alpha}$. Isso estimula a adenilato-ciclase, e o resultante aumento de monofosfato de adenosina cíclica intracelular (cAMP) induz a abertura do regulador de condutância transmembranar da fibrose cística epitelial (CFTR), que libera íons cloreto no lúmen. O acúmulo desses íons cria um gradiente osmótico que atrai água para dentro do lúmen, levando à *maciça diarreia secretora*. Notavelmente, a biópsia da mucosa mostra apenas alterações morfológicas mínimas.

Características Clínicas

A maioria das pessoas expostas são assintomáticas ou sofrem apenas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

diarreia leve. Aquelas com doença grave têm início abrupto de diarreia aquosa e vômitos após um período de incubação de 1 a 5 dias. O volume da diarreia pode chegar a 1 L por hora, levando a desidratação, hipotensão, desequilíbrios eletrolíticos, cãibras musculares, anúria, choque, perda de consciência e morte. A maioria das mortes ocorre nas primeiras 24 horas após a apresentação. Embora a taxa de mortalidade para a cólera grave seja de 50% a 70% sem tratamento, a reposição de fluidos pode salvar mais de 99% dos pacientes.

Enterocolite por *Campylobacter*

***Campylobaeter jejuni* é o mais comum patógeno bacteriano entérico nos países desenvolvidos e uma causa importante de diarreia do viajante.** A maioria das infecções está associada à ingestão de frango mal cozido, mas surtos também podem ser causados por leite não pasteurizado ou água contaminada.

Patogenia

A patogenia da infecção por *Campylobacter* permanece pouco definida, mas contribuem quatro principais propriedades de virulência: mobilidade, aderência, produção de toxina e invasão. O flagelo possibilita que o *Campylobacter* seja móvel. Isso facilita a aderência e a colonização, que também são necessárias para invasão da mucosa. As citotoxinas que causam lesão epitelial e uma enterotoxina semelhante à toxina do cólera também é liberada por alguns *C. jejuni* isolados. A *disenteria,* ou diarreia sanguinolenta, geralmente está associada à invasão e ocorre somente em uma pequena minoria de cepas de *Campylobacter*. A *febre entérica* ocorre quando as bactérias proliferam dentro da lâmina própria e linfonodos mesentéricos.

A infecção por *Campylobacter* pode resultar em artrite reativa, principalmente em pacientes com HLA-B27. Outras complicações extraintestinais, incluindo eritema nodoso e síndrome de Guillain-Barré (Cap. 22), uma paralisia flácida causada por inflamação autoimune dos nervos periféricos, não são ligadas à HLA. Felizmente, a síndrome de Guillain-Barré desenvolve-se em 0,1% ou menos de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pessoas infectadas por *Campylobacter*.

Morfologia

Campylobacter, Shigella, Salmonella e muitas outras infecções bacterianas, como ***Yersinia*** e ***E. coli***, induzem um quadro histopatológico semelhante, denominado **colite aguda autolimitada**. Assim, o diagnóstico específico é obtido primariamente por coprocultura. A histologia da colite autolimitada aguda inclui lâmina própria proeminente e infiltrados de neutrófilos intraepiteliais (Fig. 15.23A); **criptite** (infiltração de neutrófilos das criptas) e **abscessos das criptas** (criptas com acúmulos de neutrófilos luminais) também podem estar presentes. A preservação da arquitetura da cripta na maioria dos casos de colite autolimitada aguda é útil para distinguir essas infecções das doenças inflamatórias crônicas como a doença inflamatória intestinal (Fig. 15.23B).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

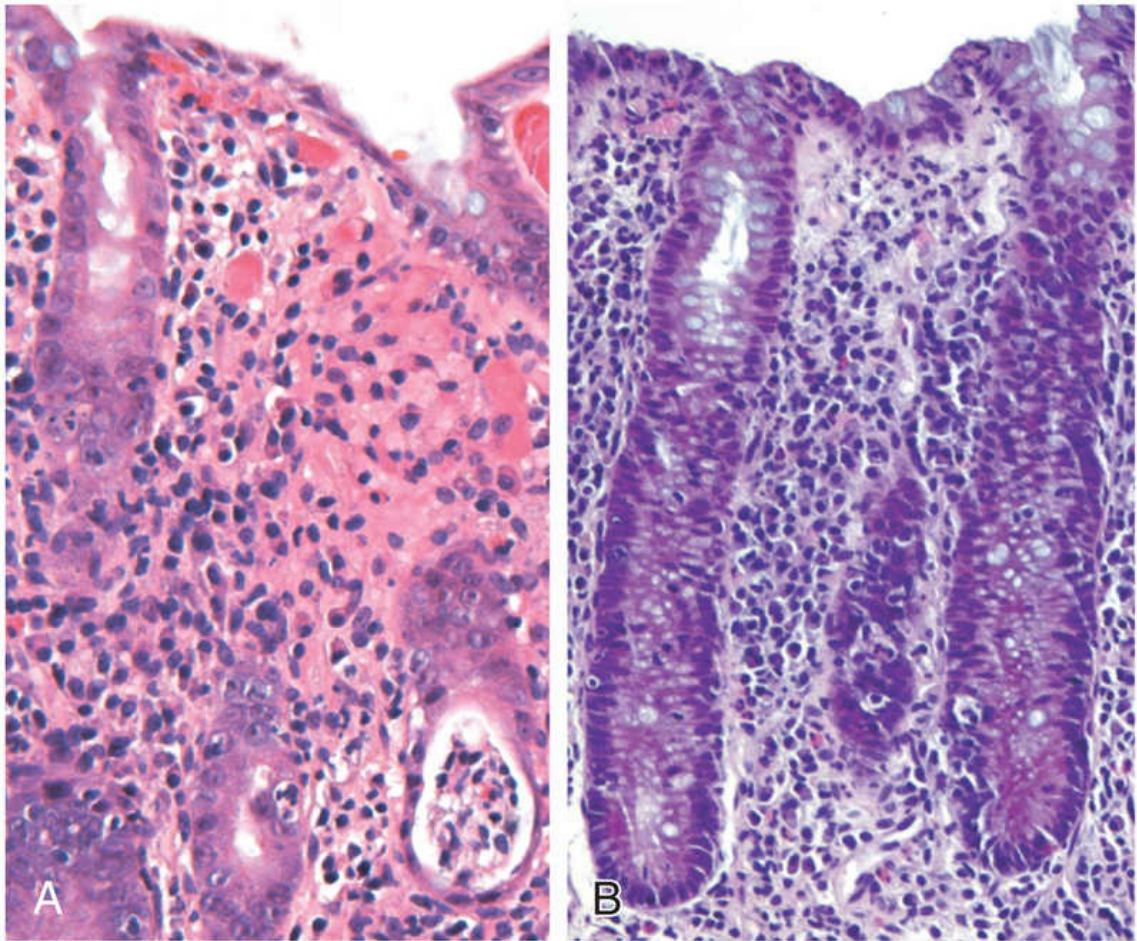



FIGURA 15.23 Enterocolite bacteriana. (A) Infecção por *Campylobacter jejuni* causa colite aguda, autolimitada. Os neutrófilos podem ser observados dentro do epitélio das criptas e da superfície, e um abscesso na cripta está presente (*inferior à direita*). (B) Infecção por *E. coli* enteroinvasiva semelhante a outras colites agudas e autolimitadas. Observe a manutenção da arquitetura e espaçamento normal da cripta, apesar da abundância de neutrófilos intraepiteliais.

Características Clínicas

A ingestão de somente 500 microrganismos de *C. jejuni* pode causar doença após um período de incubação de até oito dias. Diarreia aquosa, aguda ou com início após um pródromo semelhante à gripe, é a manifestação primária, e há desenvolvimento de disenteria em 15% a 50% dos pacientes. Os pacientes podem eliminar as bactérias durante um mês ou mais após a resolução clínica. A doença é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

autolimitada e, portanto, a antibioticoterapia geralmente não é necessária.

Shigelose

***Shigella* são bacilos Gram-negativos, anaeróbios facultativos, não encapsulados, imóveis e responsáveis por uma das causas mais comuns de diarreia sanguinolenta.** *Shigellae* são altamente transmissíveis pela via fecal-oral ou pela ingestão de água e alimentos contaminados. *A dose infecciosa é de menos de 100 organismos* e cada grama de fezes contém até 10^9 organismos durante as fases agudas da doença.

Nos Estados Unidos e na Europa, as crianças nas creches, os trabalhadores migrantes, os viajantes dos países em desenvolvimento e os moradores de casas de repouso são mais comumente afetados. A maioria das infecções e óbitos associados à *Shigella* ocorre em crianças com menos de 5 anos de idade; em países onde *Shigella* é endêmica, é responsável por aproximadamente 10% de todos os casos de doenças diarreicas pediátricas e até 75% das mortes por diarreia.

Patogenia

Os organismos do gênero *Shigella* são resistentes ao ambiente ácido hostil do estômago, o que explica parcialmente a dose infecciosa muito baixa. Uma vez no intestino, os microrganismos são tomados por células epiteliais M (*microfold* – micropregas), que são especializadas na amostragem e absorção de antígenos luminais. Após a proliferação intracelular, as bactérias escapam para a lâmina própria. Essas bactérias, em seguida, infectam células epiteliais do intestino delgado e do cólon através das membranas basolaterais, que expressam receptores bacterianos. Alternativamente, as *Shigellae* luminais podem modular diretamente as junções tipo *tight* epiteliais de modo a expor receptores bacterianos basolaterais. Estes últimos são em parte mediados por proteínas de virulência, sendo que alguns deles são diretamente injetados no citoplasma do hospedeiro por um sistema de secreção do tipo III. Alguns sorotipos de *Shigella disenteriae* também liberam a toxina Shiga Stx, que inibe a síntese proteica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

eucariótica e causa a morte da célula hospedeira.

Morfologia

Infecções por *Shigella* são mais proeminentes no cólon esquerdo, mas o íleo também pode estar envolvido, talvez refletindo a abundância de células M no epitélio que recobre as placas de Peyer. O aspecto histológico dos casos iniciais é semelhante ao de outras colites agudas autolimitadas. Em casos mais graves, a mucosa apresenta-se hemorrágica e ulcerada, e pode haver presença de pseudomembranas. Talvez por causa do tropismo para células M, úlceras de aparência aftosa semelhantes às observadas na doença de Crohn também podem ocorrer. O potencial para confusão com doença inflamatória crônica do intestino é substancial, especialmente se houver distorção da arquitetura da cripta.

Características Clínicas

***Shigella* causa uma doença autolimitada caracterizada por cerca de 6 dias de diarreia, febre e dor abdominal**. Após um período de incubação de 1 a 7 dias, a diarreia inicialmente aquosa progride para uma fase disentérica em aproximadamente 50% dos pacientes, e os sintomas constitucionais podem persistir por até um mês. Uma apresentação subaguda também pode se desenvolver em uma minoria de adultos. O tratamento com antibióticos reduz a evolução clínica e diminuiu o tempo de eliminação dos microrganismos nas fezes, mas os medicamentos antidiarreicos são contraindicados porque podem prolongar os sintomas, atrasando a eliminação das bactérias.

As complicações da infecção por *Shigella* são incomuns e incluem *artrite reativa*, uma tríade constituída por artrite estéril, uretrite e conjuntivite, que afeta preferencialmente homens positivos para HLA-B27 entre 20 e 40 anos de idade. A síndrome hemolítico-urêmica, que tipicamente está associada à *Eschirichia coli* êntero-hemorrágica (ECEH), também pode ocorrer após a infecção por *Shigellae* que secrete toxina *Shiga*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Escherichia coli

Escherichia coli são bacilos Gram-negativos que colonizam o trato gastrointestinal saudável; a maioria não é patogênica, mas um subconjunto causa doença humana. Estes últimos são classificados de acordo com a morfologia, a patogenia e o comportamento *in vitro* (Tabela 15.4). Aqui resumimos seus mecanismos patogênicos:

- Microrganismos *E. coli enterotoxigênicos* (ECET) são a principal causa da diarreia do viajante e são disseminados por via fecal-oral. Eles expressam uma toxina lábil ao calor (TL), que é semelhante à toxina da cólera, e uma toxina estável ao calor (ST), que aumenta o GMPc intracelular com efeitos semelhantes às elevações de cAMP causadas por TL.
- Os organismos de *E. coli* (ECEP) *enteropatogênico*s são caracterizados pela sua capacidade de produzir lesões de fixação e apagamento (A/E) nas quais as bactérias se prendem firmemente às membranas apicais dos enterócitos e causam perda local (isto é, apagamento) dos microvilos. As proteínas necessárias para a criação de lesões A/E são todas codificadas por uma grande ilha de patogenicidade genômica, o *locus* de apagamento de enterócitos (LEE). Este *locus* também codifica um sistema de secreção de tipo III, semelhante ao de *Shigella*, que injeta proteínas bacterianas efetoras no citoplasma das células epiteliais. O ECEP pode causar diarreia endêmica, bem como surtos diarreicos, particularmente em crianças menores de 2 anos de idade.
- Microrganismos *E. coli êntero-hemorrágicos* (*ECEH*) são classificados em sorotipos O157:H7 e não O157:H7. Surtos de *E. coli* O157:H7 em países desenvolvidos foram associados ao consumo de carne moída, leite e vegetais mal cozidos. Os sorotipos O157:H7 e não O157:H7 produzem toxinas semelhantes à Shiga e podem causar disenteria. Eles também podem dar origem à síndrome hemolítico-urêmica (Cap. 14).
- Microrganismos *E. coli enteroinvasivos* (ECEI) assemelham-se bacteriologicamente à *Shigella*, mas não produzem toxinas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Eles invadem as células epiteliais do intestino e produzem diarreia sanguinolenta.

- Microrganismos *E. coli enteroagregativos* (ECEA) aderem-se aos enterócitos por meio de fímbrias de aderência. Embora produzam toxinas TL semelhantes à Shiga, o dano histológico é mínimo.

Salmonelose

Espécies de *Salmonella*, que são membros da família *Enterobacteriaceae* de bacilos Gram-negativos, são divididos em *Salmonella typhi*, o agente causador da febre tifoide, e cepas de *Salmonella* não tifoide que causam gastroenterite. Infecção por *Salmonella* não tifoide geralmente é causada por *Salmonella enteritidis*; mais de um milhão de casos ocorrem a cada ano nos Estados Unidos, que resultam em 2.000 óbitos; a prevalência é ainda maior em muitos outros países. A infecção é mais comum em crianças pequenas e idosos, com pico de incidência no verão e outono. A transmissão geralmente se dá pela contaminação alimentar, especialmente, aves, ovos, leite e carne crus ou mal cozidos.

Patogenia

Poucos microrganismos viáveis de *Salmonella* são necessários para causar infecção, e a ausência de ácido gástrico, como ocorre em pessoas com gastrite atrófica ou naquelas sob tratamento para supressão de ácido, reduz ainda mais o inóculo necessário. A *Salmonellae* apresenta *genes de virulência que codificam um sistema de secreção tipo III* capazes de transferir as proteínas bacterianas para células M e enterócitos. As proteínas transferidas ativam GTPases Rho de células hospedeiras, desencadeando assim um rearranjo de actina e captação bacteriana pelos fagossomos, onde as bactérias podem crescer. As salmonelas também secretam uma molécula que induz a liberação de um eicosanoide quimioatrativo que leva neutrófilos para o lúmen e potencializa a lesão da mucosa. Coproculturas são essenciais para o diagnóstico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Febre Tifoide

A febre tifoide, também chamada *febre entérica*, é causada por *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi*. Acomete até 30 milhões de pessoas em todo o mundo a cada ano. A infecção por *S. typhi* é mais comum em áreas endêmicas, onde as crianças e adolescentes são mais frequentemente afetados. Por outro lado, *S. paratyphi* predomina em viajantes e naqueles que vivem em países desenvolvidos. Os seres humanos são o único reservatório para *S. typhi* e *S. paratyphi*, e a transmissão ocorre de pessoa para pessoa ou através de alimentos ou água contaminados. A colonização da vesícula biliar pode estar associada a cálculos biliares e a um estado de portador crônico. A infecção aguda está associada à anorexia, dor abdominal, distensão abdominal, náuseas, vômitos e diarreia sanguinolenta seguida por uma fase assintomática curta que dá lugar a bacteremia e febre com sintomas semelhantes à gripe. É durante essa fase que a detecção de microrganismos por hemocultura pode levar a tratamento antibiótico e evitar maior progressão da doença. A cultura é positiva em 90% dos casos durante a fase febril. Sem tratamento, a fase febril é seguida por febre alta contínua com sensibilidade abdominal, por até duas semanas, podendo parecer uma apendicite. *Manchas rosadas*, pequenas lesões maculopapulares eritematosas, são observadas no tórax e abdome. A disseminação sistêmica pode causar *complicações extraintestinais*, como encefalopatia, meningite, convulsões, endocardite, miocardite, pneumonia e colecistite. Pacientes com doença falciforme são particularmente suscetíveis à osteomielite por *Salmonella*.

Tal como *S. enteritidis*, *S. typhi* e *S. paratyphi* são apreendidas pelas células M e então engolfadas por células mononucleares no tecido linfoide subjacente. Assim, a infecção provoca o aumento das placas de Peyer no íleo terminal que se apresentam como elevações semelhantes a platôs de até 8 cm de diâmetro. A eliminação da mucosa cria úlceras ovais orientadas ao longo eixo do íleo. No entanto, ao contrário de *S. enteritidis*, *S. typhi* e *S. paratyphi* podem se disseminar através dos vasos linfáticos e sanguíneos. Isso provoca hiperplasia reativa de linfonodos de drenagem, nos quais há acúmulo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de fagócitos contendo bactérias. Além disso, o baço torna-se aumentado e amolecido, com polpa vermelha pálida, marcações foliculares obliteradas e hiperplasia proeminente de fagócitos. Focos pequenos de necrose distribuídos aleatoriamente no parênquima com agregados de macrófagos, denominados *nódulos tifoides*, estão presentes no fígado, medula óssea e linfonodos. O diagnóstico definitivo depende do teste positivo da hemocultura. Os testes sorológicos apresentam utilidade limitada, especialmente em áreas endêmicas, a menos que o aumento do título de anticorpos possa ser evidenciado.

Colite Pseudomembranosa

A colite pseudomembranosa, geralmente causada por *Clostridium difficile*, também é conhecida como *colite associada a antibióticos* ou *diarreia associada a antibióticos*. A diarreia associada a antibióticos também pode ser causada por outros microrganismos, tais como *Salmonella*, *C. perfringens* tipo A, ou *S. aureus*, mas somente *C. difficile* causa colite pseudomembranosa. A perturbação da microbiota normal do cólon pelos antibióticos possibilita o supercrescimento de *C. difficile*. Quase todos os antibióticos podem ser responsáveis por tal efeito; mas os determinantes mais importantes da doença são a frequência do uso e o efeito sobre a microbiota colônica. As toxinas liberadas pelo *C. difficile* causam ribosilação de GTPases pequenas, como Rho, e levam ao rompimento do citoesqueleto epitelial, à perda da barreira da junção tipo *tight*, à liberação de citocinas, e à apoptose.

Morfologia

A colite associada ao *C. difficile* totalmente desenvolvida é acompanhada pela formação de **pseudomembranas** (Fig. 15.24A), composta por uma camada aderente de células inflamatórias e *debris* em locais de lesão da mucosa do cólon. O epitélio de superfície fica desnudado e a lâmina própria superficial contém um denso infiltrado de neutrófilos e trombos ocasionais de fibrina

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dentro de capilares. As criptas danificadas tornam-se distendidas por um exsudato mucopurulento que "erupciona" para a superfície de forma semelhante a um vulcão (Fig. 15.24B).

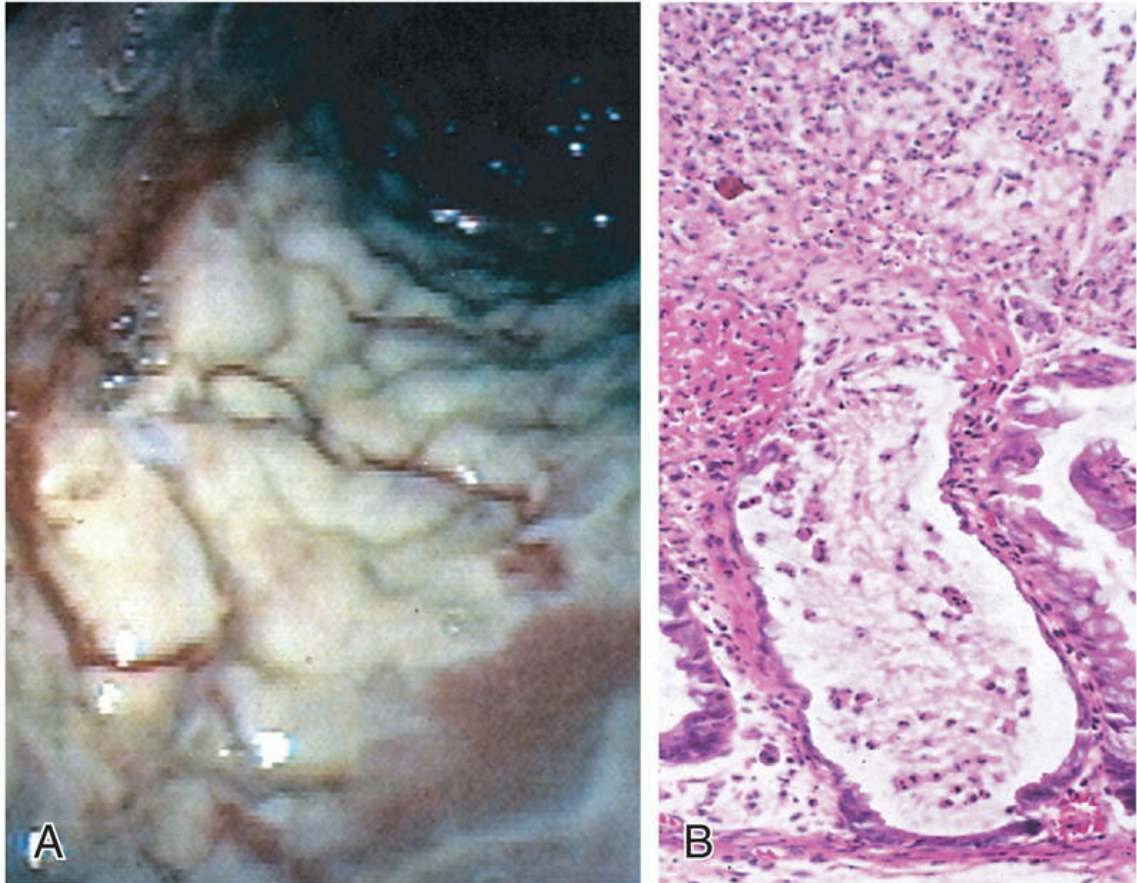



FIGURA 15.24 Colite por *Clostridium difficile*. (A) O cólon é revestido por pseudomembranas castanhas compostas por neutrófilos, células epiteliais mortas e *debris* inflamatórios (visão endoscópica). (B) O padrão típico de neutrófilos saindo de uma cripta é reminiscente a uma erupção vulcânica.

Características Clínicas

Além da exposição aos antibióticos, fatores de risco para colite associada ao *C. difficile* incluem idade avançada, hospitalização e imunossupressão. O microrganismo é particularmente prevalente nos hospitais; até 20% dos adultos hospitalizados são colonizados por *C.*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

difficile (uma taxa 10 vezes maior do que na população geral), mas a maioria dos pacientes colonizados está livre da doença. Pessoas com colite associada a *C. difficile* apresentam diarreia aquosa e cólicas abdominais; desidratação, febre, a leucocitose pode ser observada em casos mais graves. Leucócitos fecais e sangue oculto podem estar presentes, mas a diarreia sanguinolenta abundante é rara. O diagnóstico de colite associada ao *C. difficile* geralmente é realizado por detecção da toxina de *C. difficile*, em vez de cultura, e é comprovado pelos achados histopatológicos característicos. Esquemas de metronidazol ou vancomicina geralmente são tratamentos eficazes, mas cepas de *C. difficile* resistentes aos antibióticos e cepas hipervirulentas são cada vez mais comuns, e a infecção pode recorrer em pacientes de risco. Relatos recentes sugerem que, particularmente em pacientes com doença recorrente, o transplante de microbiota fecal pode restaurar a microbiota normal e levar à cura.

Infecção Micobacteriana

As espécies de micobactérias, incluindo as espécies de *M. tuberculosis, M. bovis* e *M. avium* podem envolver principalmente o trato gastrointestinal ou fazer parte de uma infecção disseminada. A tuberculose gastrointestinal é incomum nos países ocidentais, exceto nos indivíduos imunossuprimidos. Nesses casos, a infecção por *M. avium* é mais comum. Nas áreas endêmicas, incluindo Índia e Paquistão, *M. tuberculosis* intestinal geralmente se apresenta na terceira e quarta décadas de vida e tipicamente aflige aqueles de menor status socioeconômico. Em tais situações, a infecção intestinal primária é mais comum do que a doença disseminada. À medida que a incidência da doença de Crohn aumentou nessas áreas, a diferenciação entre *M. tuberculosis* e Crohn tornou-se mais difícil.

M. avium tende a se acumular dentro do citoplasma e distender os histiócitos da lâmina própria. Em alguns casos, isso pode resultar em uma expansão em forma de lâminas de histiócitos que preenchem a lâmina própria e, no intestino delgado, podem comprimir os vasos linfáticos levando à má absorção. Estes casos podem imitar a doença de Whipple clínica e morfologicamente. No entanto, *M. avium* é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

positivo por coloração álcool-ácido-resistente, enquanto *Tropheryma whippelii* não é; ambos os microrganismos são marcados pela coloração com ácido periódico de Schiff (PAS).

M. tuberculosis pode apresentar-se como doença granulomatosa. Em contraste à doença de Crohn, estes granulomas, que geralmente são múltiplos, muitas vezes apresentam necrose caseosa, mas isso pode ser difícil de determinar em biópsias. Como os granulomas podem estar presentes em todas as camadas da parede intestinal, a doença transmural com fibrose, perfuração e estenoses ou constrições, pode estar presente. Os pacientes também podem ter disseminação peritoneal com ascite.

Norovírus

***Norovírus*, anteriormente conhecido como *vírus semelhante ao Norwalk*, causa cerca de metade de todos os surtos de gastroenterites em todo o mundo e é uma causa comum de gastroenterite esporádica nos países desenvolvidos.** Os surtos locais geralmente estão relacionados com água ou alimentos contaminados, mas a transmissão pessoa-pessoa ocorre nos casos mais esporádicos. As infecções se espalham com facilidade em escolas, hospitais e casas de repouso e, mais recentemente, em navios de cruzeiro. Após um período de incubação curto, as pessoas acometidas desenvolvem náuseas, vômitos, diarreia aquosa e dor abdominal. As alterações morfológicas observadas na biópsia são inespecíficas. A doença é autolimitada.

Rotavírus

O *rotavírus* é um vírus encapsulado que infecta 140 milhões de pessoas e causa um milhão de mortes a cada ano, o que o torna a causa mais comum de diarreia infantil e mortes relacionadas com diarreia em todo o mundo. Crianças entre 6 e 24 meses de idade são mais vulneráveis. A proteção nos primeiros seis meses de vida provavelmente ocorre pela presença de anticorpos antirrotavírus no leite materno, enquanto a proteção após os dois anos de idade deve-se à imunidade que se desenvolve após a primeira infecção. Surtos em hospitais e creches são comuns, e a infecção se espalha facilmente; o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inóculo infectante mínimo estimado é de apenas 10 partículas virais. *O rotavírus infecta seletivamente e destrói enterócitos maduros (absortivos) do intestino delgado, e a superfície da vilosidade é repovoada por células secretoras imaturas*. Essa alteração na capacidade funcional resulta na perda da função de absorção e secreção total de água e eletrólitos, composta por uma diarreia osmótica decorrente de absorção incompleta de nutrientes. Assim como o norovírus, o rotavírus produz infecção clinicamente sintomática após um período de incubação curto e se manifesta por vômitos e diarreia aquosa durante vários dias. Atualmente há vacinas disponíveis e a sua aplicação está começando a mudar a epidemiologia da infecção por rotavírus. Infelizmente, as vacinas orais contra o rotavírus têm sido menos eficazes nos países em desenvolvimento, onde elas são mais necessárias.

Doenças Parasitárias

As doenças parasitárias e infecções causadas por protozoários acometem mais da metade da população do mundo de forma crônica ou recorrente. O intestino delgado pode abrigar até 20 espécies de parasitas, incluindo nematodas, como vermes *Ascaris* e *Strongyloides*; ancilostomídeos e enteróbios; cestodas, incluindo platelmintos e tênias; trematodas e protozoários.

- *Ascaris lumbricoides*. Esse nematoda infecta mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo, como resultado de contaminação fecal-oral humana. Ovos ingeridos eclodem no intestino, e as larvas penetram na mucosa intestinal. Então, as larvas migram através da circulação esplâncnica para o fígado, criando abscessos hepáticos, e depois através da circulação sistêmica até o pulmão, onde podem causar pneumonite por *Ascaris*. Neste último caso, as larvas migram até a traqueia, são engolidas e chegam novamente ao intestino onde amadurecem até vermes adultos. O diagnóstico é realizado por detecção de ovos nas fezes.
- *Strongyloides*. As larvas de *Strongyloides* vivem em solo de terra

******ebook converter DEMO Watermarks*******

contaminada com fezes e podem penetrar a pele íntegra. Elas migram através dos pulmões para a traqueia, de onde são engolidas e depois amadurecem em vermes adultos no intestino. Ao contrário de outros vermes intestinais, que precisam de um ovo ou estágio larval fora do ser humano, os ovos de *Strongyloides* podem eclodir dentro do intestino e liberar larvas que penetram na mucosa, criando um ciclo vicioso denominado *autoinfecção*. Assim, a infecção por *Strongyloides* pode persistir durante a vida, e indivíduos imunossuprimidos podem desenvolver infecções mais devastadoras.

- *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*. Esses ancilostomídeos infectam um bilhão de pessoas em todo o mundo e causam morbidade significativa. A infecção é iniciada por penetração larval através da pele. Após o desenvolvimento posterior nos pulmões, as larvas migram para a traqueia e são deglutidas. Uma vez no duodeno, as larvas amadurecem, e os vermes adultos fixam-se à mucosa, sugam o sangue e se reproduzem. A ancilostomíase é a principal causa de anemia ferropriva no mundo em desenvolvimento. A detecção de ovos nas fezes é usada para o diagnóstico.
- *Giardia lamblia*. Esse protozoário flagelado, também conhecido como *Giardia duodenalis* ou *Giardia intestinalis, é o parasita patogênico mais comum em seres humanos* e dissemina-se por meio de água ou alimento contaminados com fezes. A infecção pode ocorrer após a ingestão de apenas 10 cistos. Pelo fato de os cistos serem resistentes ao cloro, os microrganismos de *Giardia* são endêmicos em abastecimento público e rural de água não filtrada. No ambiente ácido do estômago, a excistação ocorre e os trofozoítos são liberados. As respostas de IgA secretora e da IL-6 da mucosa são importantes para a eliminação das infecções por *Giardia*, e pessoas imunossuprimidas, agamaglobulinêmicas ou desnutridas geralmente são gravemente acometidas. A *Giardia* evade da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

eliminação imune através da modificação contínua do principal antígeno de superfície, a proteína de superfície variante, e pode persistir por meses ou anos enquanto causa sintomas intermitentes. A infecção por *Giardia* diminui a expressão de enzimas da borda em escova, incluindo a lactase, e produz danos a microvilosidades e apoptose das células epiteliais do intestino delgado. Os trofozoítos de *Giardia* são não invasivos e podem ser identificados na biópsia duodenal por sua forma típica de pera. A disponibilidade de um teste de antígeno fecal para *Giardia* simplificou o diagnóstico da infecção por *Giardia*.

- *Entamoeba histolytica*. Esse protozoário causa amebíase e é transmitido por transmissão fecal-oral. *E. histolytica* infecta aproximadamente 500 milhões de pessoas em países como Índia, México e Colômbia e causa 40 milhões de casos de disenteria e abscesso hepático anualmente.

Apesar de a amebíase afetar o ceco e o cólon ascendente com maior frequência, o cólon sigmoide, o reto e o apêndice também podem estar envolvidos. A disenteria desenvolve-se quando a ameba se prende ao epitélio colônico, induz a apoptose, invade criptas e atravessa lateralmente a lâmina própria. Há recrutamento de neutrófilos, danos nos tecidos, e úlcera em forma de frasco de pescoço estreito e base ampla. Os parasitas podem penetrar vasos esplâncnicos e embolizar no fígado, causando abscessos em cerca de 40% dos pacientes com disenteria amebiana. Os abcessos hepáticos amebianos, que podem ultrapassar 10 cm de diâmetro, apresentam uma pequena reação inflamatória nas margens e um revestimento de fibrina desalinhado. Os abscessos persistem após a doença intestinal aguda ter se resolvido e raramente pode atingir o pulmão e o coração por extensão direta. As amebas também podem se espalhar para os rins e o cérebro através da corrente sanguínea.

Indivíduos com amebíase podem apresentar dor abdominal, diarreia sanguinolenta ou perda de peso. Ocasionalmente, ocorre colite necrosante aguda e megacólon, ambos associados à mortalidade

******ebook converter DEMO Watermarks*******

significativa.

Resumo

Enterocolite infecciosa

- O *Vibrio cholerae* secreta uma toxina pré-formada que provoca secreção maciça de cloreto. A água segue o gradiente osmótico resultante levando à diarreia secretora.
- *Campylobaeter jejuni* é o patógeno entérico bacteriano mais comum nos países desenvolvidos e também causa diarreia do viajante. A maioria dos isolados é não invasiva. *Salmonella e Shigella* spp. são invasivas e associadas à diarreia sanguinolenta exsudativa (disenteria). Infecção por *Salmonella* é uma causa comum de intoxicação alimentar. *S. typhi* pode causar doença sistêmica (febre tifoide).
- A *colite pseudomembranosa* muitas vezes é desencadeada por antibioticoterapia que altera a microbiota normal e possibilita que *C. difficile* colonize e cresça. O microrganismo libera toxinas que alteram a função epitelial. O transplante de microbiota fecal está se tornando mais comum como uma abordagem terapêutica em indivíduos com doença recorrente.
- O *rotavírus* é a causa mais comum de diarreia grave infantil e de mortalidade por diarreia no mundo. A diarreia é secundária à perda de enterócitos maduros, resultando em má absorção, bem como secreção.
- *Infecções parasitárias e por protozoários* afetam mais da metade da população mundial de forma crônica ou recorrente.

Doença inflamatória intestinal

Diverticulite do Sigmoide

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Em geral, a doença diverticular refere-se a evaginações pseudodiverticulares adquiridas da mucosa e submucosa do cólon. Esses divertículos colônicos são raros em pessoas com menos de 30 anos de idade, mas a prevalência aproxima-se de 50% na população adulta ocidental acima de 60 anos de idade. Os divertículos geralmente são múltiplos, e a condição é chamada *diverticulose*. Essa doença é muito menos comum em países em desenvolvimento, provavelmente devido a diferenças na dieta.

Patogenia

Os divertículos colônicos tendem a se desenvolver sob condições de elevada pressão intraluminal no cólon sigmoide. Isso é facilitado pela estrutura única da camada muscular própria do cólon, onde os nervos, os vasos retos arteriais e as suas bainhas de tecido conjuntivo penetram o revestimento da camada circular interna do músculo criando descontinuidades na parede muscular. Em outras partes do intestino, essas lacunas são reforçadas pela camada longitudinal externa da muscular própria, mas no cólon, essa camada muscular é descontínua, sendo reunida em três faixas denominadas *taeniae coli*. Altas pressões luminais podem ser geradas por contrações peristálticas exageradas, com sequestros espasmódicos dos segmentos intestinais que podem ser exacerbados por dietas de baixo teor de fibra, o que reduz o bolo fecal.

Morfologia

Anatomicamente, os divertículos colônicos são evaginações pequenas, semelhantes a frascos, geralmente de 0,5 a 1 cm de diâmetro, que ocorrem em distribuição regular entre as *taeniae coli* (Fig. 15.25A e B). Eles são mais comuns no cólon sigmoide, mas outras regiões do cólon podem ser afetadas. Os divertículos colônicos são compostos por uma parede fina composta de mucosa achatada ou atrófica, submucosa comprimida e muscular própria atenuada — com frequência, este último componente está totalmente ausente (Fig. 15.25C e D). A obstrução dos divertículos,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

com estase do conteúdo, leva a alterações inflamatórias, produzindo **diverticulite** e peridiverticulite. Como a parede do divertículo é suportada apenas pela muscular da mucosa e uma fina camada de tecido adiposo subseroso, a inflamação e aumento da pressão dentro de um divertículo obstruído podem levar à **perfuração**. Com ou sem perfuração, a diverticulite recorrente pode causar colite segmentar, espessamento fibrótico na parede do cólon e em torno dela, ou formação de constrição.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

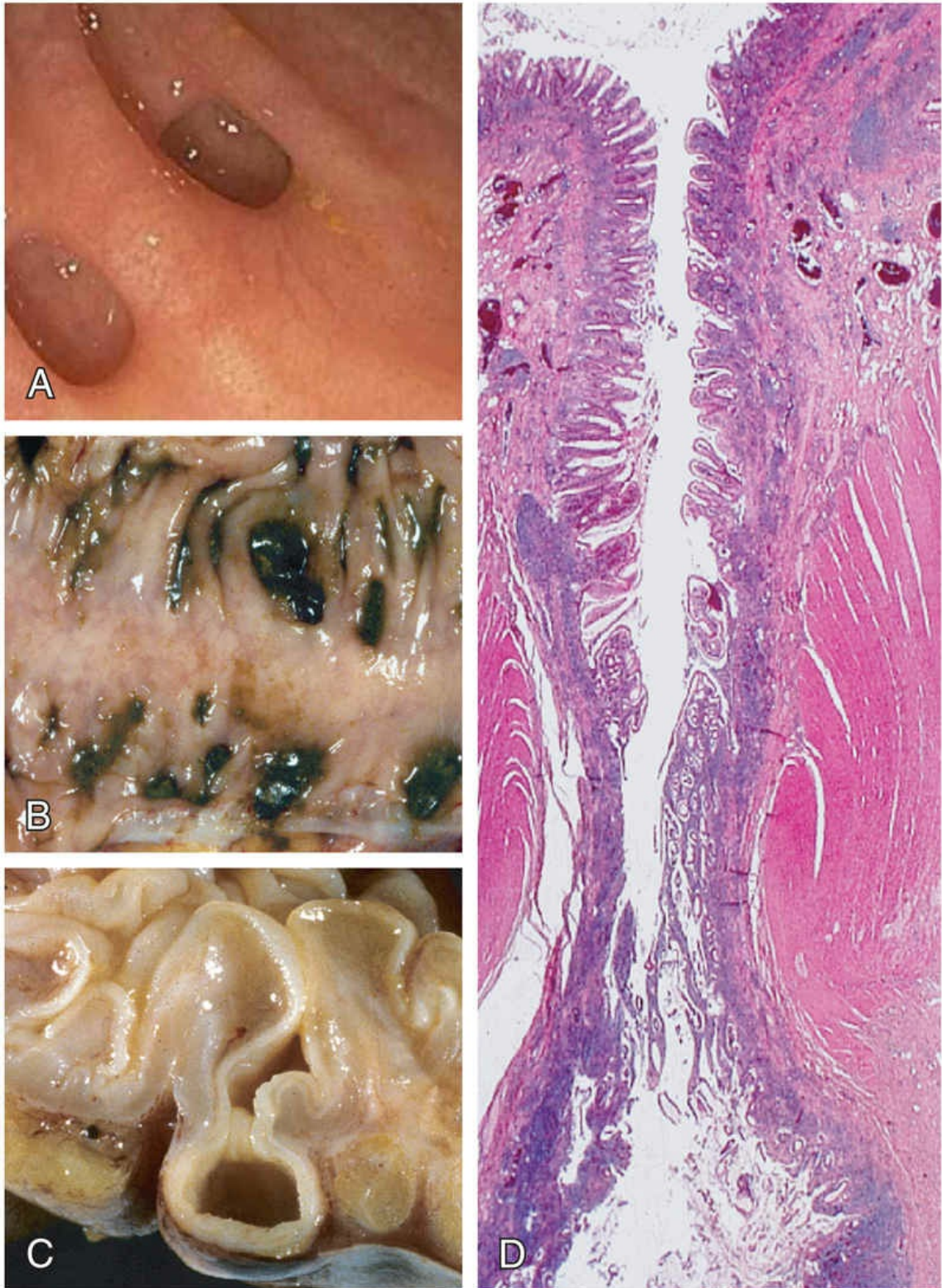



FIGURA 15.25 Doença diverticular sigmoide. (A) Visão endoscópica de divertículos sigmoides. Compare com B. (B) Exame macroscópico de um cólon sigmoide ressecado mostrando o divertículo, regularmente espaçado, preenchido com fezes. (C)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Corte transversal que mostra a evaginação da mucosa sob a muscular própria. (D) Fotomicrografia em pequeno aumento de um divertículo sigmoide mostrando protrusão da mucosa e submucosa através da muscular própria. (Imagem endoscópica. Cortesia da Dra. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)

Características Clínicas

A maioria das pessoas com doença diverticular permanece assintomática ao longo da vida. Cerca de 20% daquelas acometidas desenvolvem queixas, como cólicas intermitentes, desconforto abdominal inferior contínuo, obstipação e diarreia. Estudos longitudinais demonstraram que, embora os divertículos possam regredir no início do desenvolvimento, muitas vezes se tornam mais numerosos e maiores ao longo do tempo. Ainda não foi esclarecido se uma dieta rica em fibras evita essa progressão ou protege contra a diverticulite. Mesmo quando ocorre diverticulite, geralmente ela se resolve espontaneamente ou após antibioticoterapia, e relativamente poucos pacientes necessitam de intervenção cirúrgica.

Doença Inflamatória Intestinal

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma condição crônica resultante da complexa interação entre a microbiota intestinal e a resposta imune do hospedeiro em indivíduos geneticamente predispostos, que leva à ativação imune inadequada da mucosa. A DII compreende duas entidades principais, a *doença de Crohn* e a *colite ulcerativa*. A distinção entre a colite ulcerativa e a doença de Crohn baseia-se, em grande parte, na distribuição dos locais afetados e na expressão morfológica da doença nesses locais (Fig. 15.26; Tabela 15.5). *A colite ulcerativa está limitada ao cólon e reto, e estende-se apenas pela mucosa e submucosa.* Em contrapartida, *a doença de Crohn, que também foi chamada enterite regional (devido ao envolvimento ileal frequente), pode envolver qualquer área do trato gastrointestinal e, frequentemente, é transmural.*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

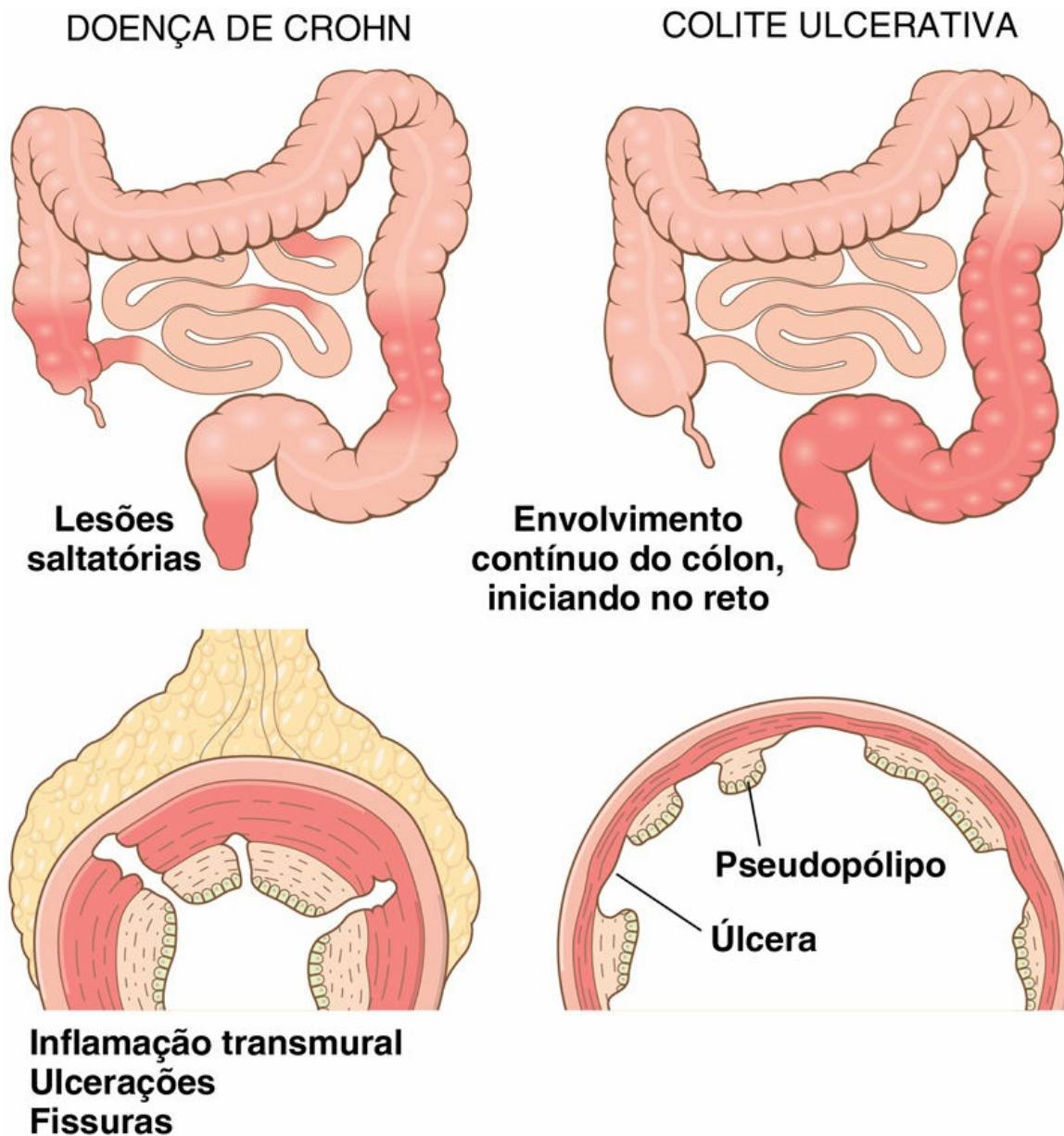



FIGURA 15.26 Distribuição das lesões na doença inflamatória intestinal. A distinção entre doença de Crohn e colite ulcerativa baseia-se principalmente na morfologia.

Tabela 15.5

Características da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

Característica	Doença de Crohn	Colite Ulcerativa
Macroscópica		
Região intestinal afetada	Íleo ± cólon	Apenas cólon

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Envolvimento retal	Algumas vezes	Sempre
Distribuição	Lesões “em salto”	Difusa
Constrições	Sim	Raras
Aspecto da parede intestinal	Espesso	Fino
Inflamação	Transmural	Limitada à mucosa e submucosa
Pseudopólipos	Moderados	Evidentes
Úlceras	Profundas, cortantes	Superficial, base ampla
Reação linfoide	Evidente	Moderada
Fibrose	Evidente	Nenhuma ou leve
Serosite	Evidente	Não
Granulomas	Sim (~35%)	Não
Fístulas	Sim	Não
Clínica		
Fístula perianal	Sim (na doença colônica)	Não
Má absorção de gordura/vitamina	Sim	Não
Potencial maligno	Com envolvimento colônico	Sim
Recorrência após cirurgia	Comum	Não
Megacólon tóxico	Não	Sim

NOTA: Nem todas as características podem estar presentes em um único caso.

Epidemiologia

Tanto a apresentação da doença de Crohn como da colite ulcerativa são mais comuns durante a adolescência ou em adultos jovens, embora alguns estudos sugiram um segundo pico de incidência de ambas as doenças na quinta década de vida. Em países industrializados ocidentais, a DII é mais comum entre os brancos e, nos Estados Unidos ocorre 3 a 5 vezes mais frequentemente entre judeus do leste europeu (Asquenazi). Essa predileção é pelo menos parcialmente causada por fatores genéticos, como discutido a seguir. A distribuição geográfica da DII é altamente variável, mas é mais prevalente na América do Norte, norte da Europa e Austrália. A incidência mundial de DII está em ascensão e está se tornando mais comum em regiões nas quais a prevalência era historicamente baixa. A *hipótese higienista*, primeiramente aplicada à asma, sugere que a exposição a microrganismos ambientais na infância, e até mesmo na vida pré-natal, redefiniria o sistema imune de forma a evitar reações excessivas. Extrapolado para DII, sugere-se que a frequência reduzida

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de infecções entéricas, devido à melhora da higiene, resultaria no desenvolvimento inadequado dos processos regulatórios que limitam as respostas imunes mucosas no início da vida. Embora a hipótese seja atraente e comumente declarada, faltam evidências firmes e, portanto, a crescente incidência de DII permanece misteriosa.

Patogenia

Embora as causas precisas ainda não estejam definidas, **a maioria dos pesquisadores acredita que a DII é causada por efeitos combinados de alterações nas interações do hospedeiro com a microbiota intestinal, disfunção epitelial intestinal, respostas imunes mucosas aberrantes e composição alterada do microbioma intestinal.** Esta visão é apoiada por estudos epidemiológicos, genéticos e clínicos, bem como dados de modelos de laboratório de DII (Fig. 15.27).

- *Genética*. O risco de doença é aumentado quando há um membro da família acometido, e, na doença de Crohn, a taxa de concordância para gêmeos monozigóticos é de aproximadamente 50%. Em contrapartida, a concordância de gêmeos monozigóticos para a colite ulcerativa é de apenas 16%, sugerindo que fatores genéticos são menos dominantes nessa forma de DII.
    - Análises moleculares de ligação (*linkage*) das famílias acometidas identificaram NOD2 (domínio de oligomerização de nucleotídeos 2) como um gene de suscetibilidade na doença de Crohn. O *NOD2* codifica uma proteína que se liga à peptideoglicanos bacterianos intracelulares e subsequentemente ativa NF-kB. Alguns estudos sugerem que a forma de *NOD-2* associada à doença seria ineficaz na defesa contra bactérias intestinais. O resultado é que as bactérias são capazes de entrar através do epitélio na parede do intestino, onde desencadeiam reações inflamatórias. No entanto, deve-se reconhecer que a doença desenvolve-se em menos de 10% dos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

indivíduos portadores de polimorfismos específicos de *NOD2*, e esses polimorfismos são incomuns em pacientes africanos e asiáticos com doença de Crohn.

  - A pesquisa de genes associados a DII, usando estudos de associação ampla do genoma (GWAS) que avaliam polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs), bem como sequenciamento de alto rendimento e outras abordagens, produziu um rico resultado de mais de 200 genes associados a DII. Entre estes, *NOD2*, discutido acima, e dois genes relacionados com a autofagia, são de particular interesse. Eles são os genes *ATG16L1* (*16-semelhante-1* relacionado com a autofagia) e *IRGM* (GTPase M relacionada com a imunidade). Ambos são parte da via autofagossomo e, como o NOD-2, estão envolvidos nas respostas das células hospedeiras às bactérias intracelulares, apoiando a hipótese de que a defesa inadequada contra a bactéria luminal pode ser importante na patogenia da DII. Nenhum desses genes está associado à colite ulcerativa.

- *Respostas imunes da mucosa*. Embora os mecanismos pelos quais a imunidade da mucosa contribui para a patogenia da colite ulcerativa e doença de Crohn ainda estejam sendo investigados, os agentes imunossupressores e imunomoduladores permanecem como pilares do tratamento da DII. A polarização de células T auxiliares para o tipo de T_H1 é bem reconhecida na doença de Crohn, e dados sugerem que as células T T_H17 também contribuem na patogenia da doença. Assim, determinados polimorfismos do receptor de IL-23 conferem proteção contra a doença de Crohn e colite ulcerativa (IL-23 está envolvida no desenvolvimento e na manutenção de células T_H17). No entanto, os agentes que bloqueiam IL-17 ou o seu receptor não proporcionaram nenhum benefício, enquanto um anticorpo que inibe as citocinas indutoras, tanto de T_H1 como T_H17, é eficaz,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sugerindo que os dois subconjuntos de células T podem ter um papel sinérgico na doença. Alguns dados sugerem que a produção mucosa da citocina IL-13 derivada de T_H2 está aumentada na colite ulcerativa e, em menor grau, na doença de Crohn.

Os defeitos nas células T reguladoras, especialmente no subconjunto de produtores de IL-10, são considerados subjacentes à inflamação, especialmente na doença de Crohn. As mutações no receptor de IL-10 estão associadas à colite grave e de início precoce. Assim, alguma combinação de ativação imune excessiva por microrganismos intestinais e regulação imune defeituosa provavelmente é responsável pela inflamação crônica em ambas as formas de DII.

- *Defeitos epiteliais*. Uma variedade de defeitos epiteliais foi descrita na doença de Crohn, colite ulcerativa ou em ambas. Por exemplo, os defeitos na função da junção tipo *tight* da barreira epitelial ocorrem em pacientes com doença de Crohn e em um subconjunto de seus parentes de primeiro grau saudáveis. Essa disfunção da barreira cossegrega polimorfismos específicos de *NOD2* associados à doença, e modelos experimentais demonstram que a disfunção da barreira pode ativar a imunidade inata e adaptativa da mucosa e sensibilizar os indivíduos à doença. Curiosamente, os grânulos da célula de Paneth, que contêm peptídeos antimicrobianos que podem afetar a composição da microbiota luminal, estão anormais em pacientes com doença de Crohn portadores de mutações de *ATG16L1*, proporcionando assim um potencial mecanismo em que uma alça de *feedback* defeituosa entre o epitélio e a microbiota poderia contribuir na patogenia da doença.
- *Microbiota*. A quantidade de microrganismos no lúmen gastrointestinal é enorme, totalizando até 10^{12} microrganismos/mL de material fecal no cólon (50% da massa fecal). Há uma variação interindividual significativa na composição dessa população microbiana, que é modificada

******ebook converter DEMO Watermarks*******

por dieta e doença. Estudos de transferência microbiana são capazes de promover ou reduzir doenças em modelos animais de DII, e ensaios clínicos sugerem que as bactérias probióticas (ou benéficas) ou mesmo transplantes de microrganismos fecais de indivíduos saudáveis poderiam beneficiar os pacientes com DII.

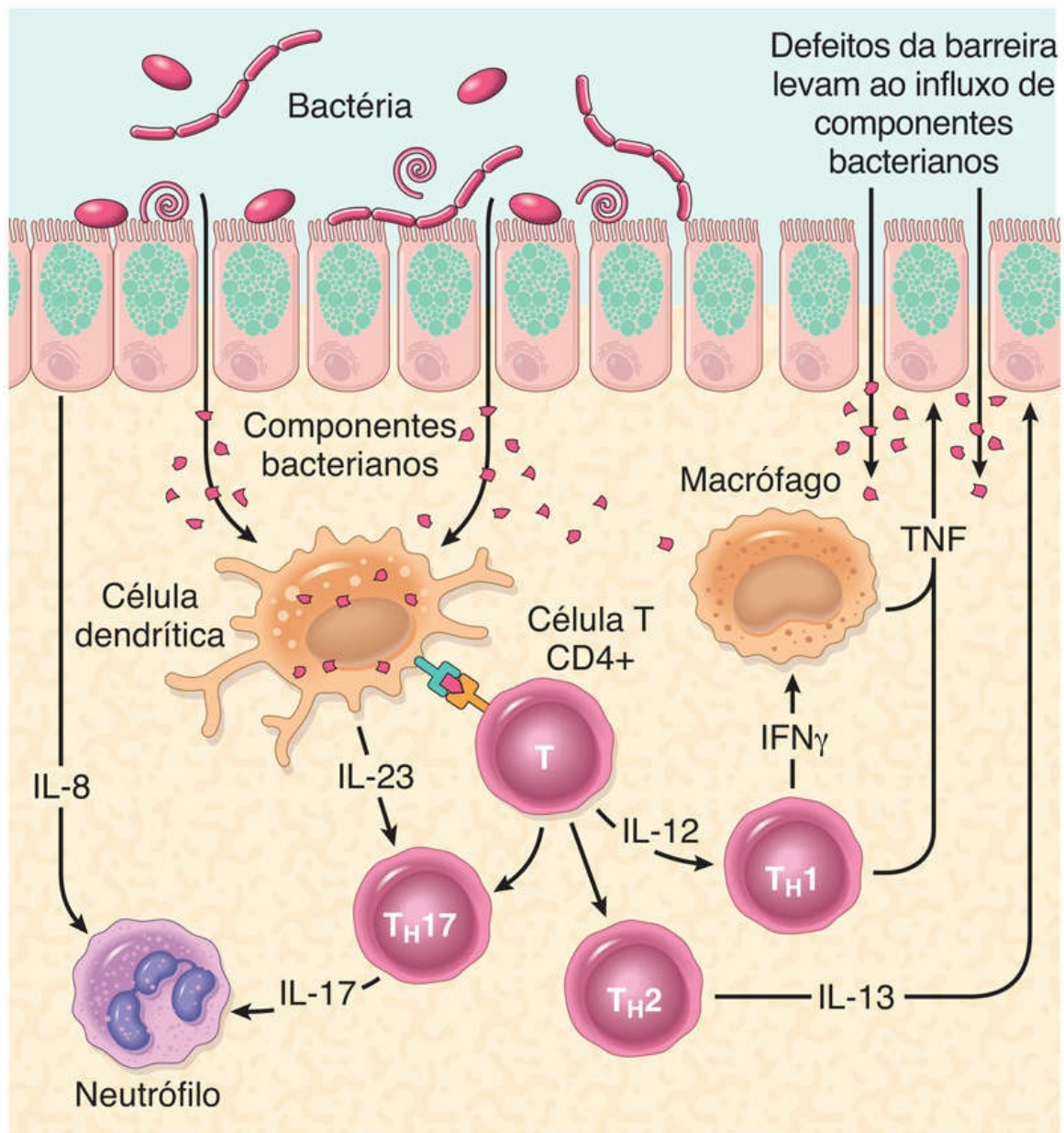



FIGURA 15.27 Modelo da patogenia da doença intestinal inflamatória (DII). Aspectos da doença de Crohn e da colite ulcerativa são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mostrados.

Um modelo que unifica as funções da microbiota intestinal, função epitelial e imunidade da mucosa sugere um ciclo pelo qual o fluxo transepitelial de componentes bacterianos luminais ativa respostas imunes inatas e adaptativas. Em um hospedeiro geneticamente suscetível, a liberação subsequente de TNF e outros sinais imunes levam o epitélio a aumentar a permeabilidade da junção do tipo *tight*, o que aumenta ainda mais o fluxo de material luminal. Esses eventos podem estabelecer um ciclo de autoamplificação em que um estímulo em qualquer local pode ser suficiente para iniciar a DII.

A partir dos fundamentos dessa patogenia, discutiremos em seguida as características morfológicas e clínicas de cada uma das duas formas de DII.

Doença de Crohn

Morfologia

A doença de Crohn, também conhecida como *enterite regional*, ocorre em qualquer área do trato gastrointestinal, mas é mais comum **no íleo terminal, válvula ileocecal e ceco.** A doença permanece limitada somente ao intestino delgado em cerca de 40% dos casos; o intestino delgado e o cólon estão envolvidos em 30% dos pacientes; e o restante dos casos é caracterizado apenas pelo envolvimento do cólon. De forma pouco frequente a doença de Crohn pode se desenvolver no esôfago ou estômago. A presença de múltiplas áreas de doença, separadas, e acentuadamente delineadas, resultam em **lesões "em salto"**, típicas da doença de Crohn, o que pode contribuir na diferenciação da colite ulcerativa. Os estreitamentos são comuns (Fig. 15.28A).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

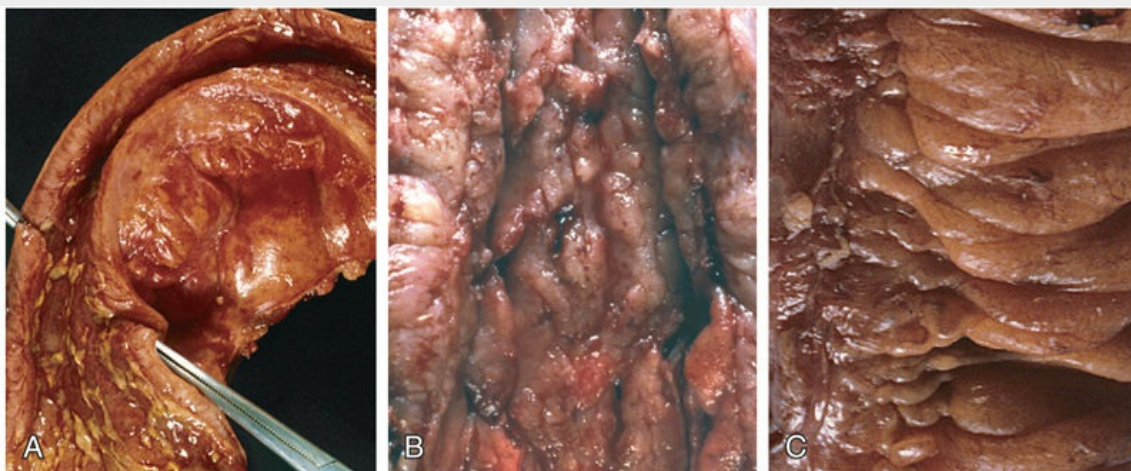



FIGURA 15.28 Aspectos macroscópicos da doença de Crohn. (A) Constrição do intestino delgado. (B) Úlceras lineares da mucosa e espessamento da parede intestinal. (C) Gordura serpiginosa.

A lesão mais antiga, a **úlcera aftosa**, pode evoluir, e lesões múltiplas frequentemente coalescem em úlceras alongadas, serpentiformes, orientadas ao longo do eixo do intestino. Edema e perda das pregas mucosas normais são comuns. Áreas intercaladas e poupadas da mucosa resultam em um aspecto grosseiramente texturizado, em **paralelepípedos**, na qual o tecido doente encontra-se deprimido abaixo do nível da mucosa normal (Fig. 15.28B). **Fissuras** frequentemente se desenvolvem entre as pregas da mucosa e podem se estender profundamente, tornando-se locais de perfuração ou tratos fistulares. A parede intestinal está espessada como consequência do edema transmural, inflamação, fibrose da submucosa e hipertrofia da muscular própria, sendo que todos contribuem para a formação de constrição. Em casos com doença transmural extensa, a gordura mesentérica frequentemente se estende em torno da superfície serosa (**gordura serpiginosa**) (Fig. 15.28C).

As características microscópicas da doença de Crohn ativa incluem neutrófilos abundantes que se infiltram e danificam o epitélio da cripta. Aglomerações de neutrófilos dentro de uma cripta são chamadas **abcesso da cripta** e muitas vezes estão associados à destruição da cripta. A ulceração é comum na doença de Crohn e pode haver transição abrupta entre mucosa ulcerada e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

normal. Ciclos repetidos de destruição e regeneração levam a uma **distorção da arquitetura da mucosa**; as criptas normalmente retas e paralelas assumem estranhas formas de ramificação e orientações incomuns em relação umas às outras (Fig. 15.29A). A metaplasia epitelial, outra consequência da lesão recidivante crônica, frequentemente assume a forma de glândulas gástricas de aspecto antral (metaplasia pseudopilórica). A **metaplasia de células de Paneth** também pode ocorrer no cólon esquerdo, onde as células de Paneth normalmente estão ausentes. Essas alterações arquitetônicas e metaplásicas podem persistir mesmo quando a inflamação ativa desaparece. Atrofia da mucosa, com perda de criptas, pode ocorrer após anos da doença. **Granulomas não caseosos** (Fig. 15.29B), uma característica marcante da doença de Crohn, são encontrados em aproximadamente 35% dos casos e podem surgir em áreas de doença ativa ou regiões não envolvidas em qualquer camada da parede intestinal (Fig. 15.29C). Granulomas também podem ser encontrados nos linfonodos mesentéricos. Granulomas cutâneos formam nódulos que são chamados (equivocadamente) **doença de Crohn metastática. A ausência de granulomas não exclui o diagnóstico de doença de Crohn.**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

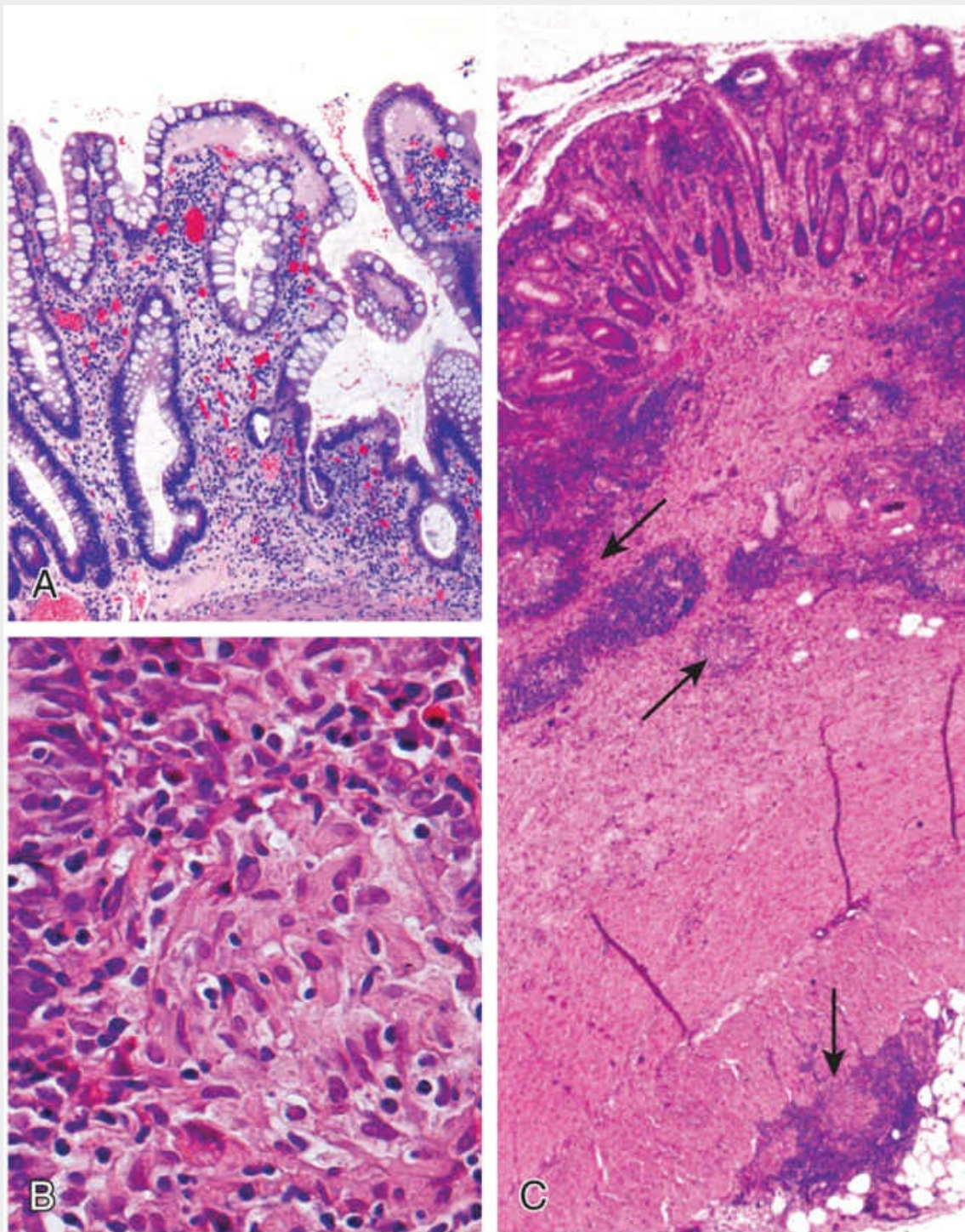



FIGURA 15.29 Aspectos microscópicos da doença de Crohn. (A) Organização aleatória da cripta, resultante de lesões de repetição e regeneração. (B) Granuloma não caseoso. (C) Doença de Crohn transmural com granulomas submucosos e serosos (*setas*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

As manifestações clínicas da doença de Crohn são extremamente variáveis. Na maioria dos pacientes, a doença começa com crises intermitentes de diarreia relativamente leve, febre e dor abdominal. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam-se agudamente com dor no quadrante inferior direito, febre, que pode mimetizar apendicite aguda ou perfuração intestinal. Pacientes com envolvimento colônico podem apresentar diarreia sanguinolenta e dor abdominal, o que gera a necessidade de um diagnóstico diferencial com algumas infecções colônicas. Períodos de doença ativa tipicamente são interrompidos por intervalos assintomáticos que duram semanas a muitos meses. A reativação da doença pode estar associada a vários gatilhos externos, incluindo estresse físico ou emocional, itens alimentares específicos, uso de AINES e tabagismo.

A anemia ferropriva pode se desenvolver em pessoas com doenças colônicas, enquanto a doença extensa do intestino delgado pode resultar em perda de proteína sérica e hipoalbuminemia, má absorção generalizada de nutrientes ou má absorção de vitamina B_{12} e sais biliares. Constrições fibrosadas, particularmente do íleo terminal, são comuns e requerem ressecção cirúrgica. A doença frequentemente recidiva no local da anastomose, e até 40% dos pacientes necessitam de ressecções adicionais em um período de 10 anos. As fístulas desenvolvem-se entre as alças intestinais e também podem envolver a bexiga urinária, vagina e pele abdominal ou perianal. Perfurações e abcessos peritoneais também podem ocorrer.

As *manifestações extraintestinais* da doença de Crohn incluem uveíte, poliartrite migratória, sacroileíte, espondilite anquilosante, eritema nodoso e baqueteamento digital, sendo que qualquer um deles pode se desenvolver antes de a doença intestinal ser reconhecida. Pericolangite e colangite esclerosante primária também ocorrem na doença de Crohn, mas são mais comuns na colite ulcerativa. Como discutido adiante, há aumento do rico de desenvolvimento de adenocarcinoma colônico em pacientes com doença de Crohn de longa duração.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Colite Ulcerativa

Morfologia

A colite ulcerativa sempre envolve o reto e estende-se proximalmente de maneira contínua, envolvendo o cólon inteiro ou parcialmente, que pode ficar difusamente ulcerado (Fig. 15.30A). As lesões "em salto" não são observadas (embora ocasionalmente possa haver presença de inflamação cecal ou do apêndice naqueles com doença do lado esquerdo). Doença no cólon inteiro denomina-se *pancolite* (Fig. 15.30B). A doença limitada ao reto ou retossigmoide pode ser chamada de maneira descritiva **proctite ulcerativa** ou **proctossigmoidite ulcerativa**. O intestino delgado está normal, embora possam estar presentes inflamação leve da mucosa do íleo distal e **ileíte de refluxo**, nos casos graves de pancolite.

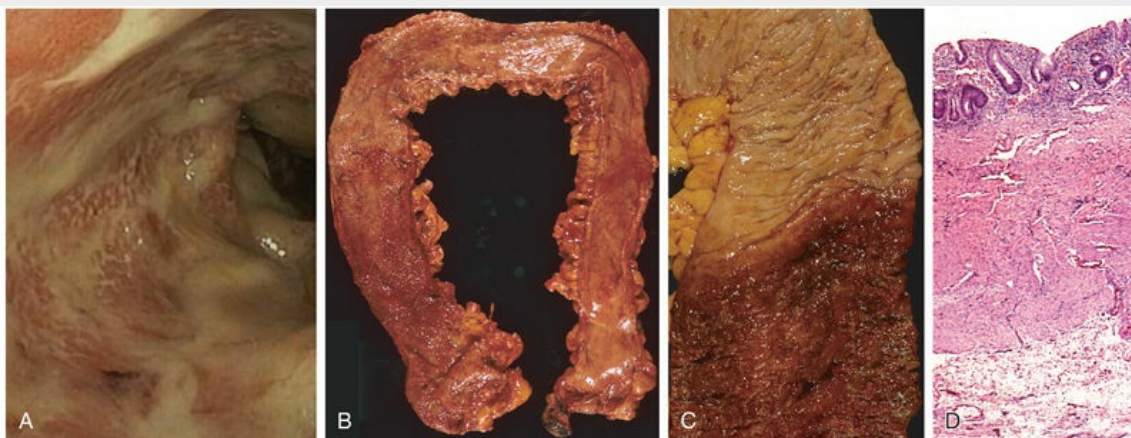



FIGURA 15.30 Patologia da colite ulcerativa. (A) Visão endoscópica da colite ulcerativa grave com ulceração e material mucopurulento aderido. (B) Colectomia total com pancolite mostrando doença ativa, com mucosa vermelha granular no ceco (*à esquerda*) e mucosa lisa e atrófica distalmente (*à direita*). (C) Demarcação nítida entre colite ulcerativa ativa (*parte inferior do campo*) e normal (*parte superior do campo*). (D) Corte histológico revela que a doença está limitada à mucosa. Compare com a Fig. 15.29C. (Imagem endoscópica. Cortesia da Dra. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

À avaliação macroscópica, a mucosa colônica envolvida pode ficar ligeiramente avermelhada, com aparência granular e exibir **úlceras extensas de base larga**. A transição entre o cólon afetado e o cólon não envolvido pode ser abrupta (Fig. 15.30C). As úlceras estão alinhadas juntamente ao longo eixo do cólon, mas geralmente não se replicam as úlceras em serpentina da doença de Crohn. Ilhas isoladas de mucosa em regeneração frequentemente incham para dentro do lúmen, criando elevações pequenas, denominadas **pseudopólipos**. A doença crônica pode levar à **atrofia da mucosa** e a uma superfície mucosa plana e lisa, sem a presença de pregas normais. Ao contrário da doença de Crohn, **há ausência de espessamento mural, a superfície serosa é normal e não ocorrem estreitamentos**. No entanto, inflamação e mediadores inflamatórios podem danificar a muscular própria e perturbar a função neuromuscular, levando a dilatação colônica e **megacólon tóxico**, o que acarreta um risco significativo de perfuração.

As características histológicas da doença mucosa na colite ulcerativa são semelhantes às da doença colônica de Crohn e incluem infiltrados inflamatórios, abcessos de criptas, distorção de cripta e metaplasia epitelial. No entanto, **as lesões "em salto" estão ausentes e a inflamação em geral está limitada à mucosa e submucosa superficial** (Fig. 15.30D). Esta distinção pode não ser demonstrada por biópsias endoscópicas, que tipicamente coletam amostras da mucosa e pouca ou nenhuma submucosa. Em casos graves, o dano à mucosa pode ser acompanhado por úlceras que se estendem mais profundamente na submucosa, mas a muscular própria raramente está envolvida. A fibrose submucosa, a atrofia mucosa e a arquitetura distorcida da mucosa permanecem como resíduos da doença cicatrizada, mas o padrão histológico também pode se reverter para próximo do normal após um período longo de remissão. **Os granulomas não estão presentes.**

Algumas manifestações extraintestinais de colite ulcerativa se sobrepõem as da doença de Crohn, incluindo poliartrite migratória, sacroilite, espondilite anquilosante, uveíte, lesões cutâneas, pericolangite e colangite esclerosante primária.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

A colite ulcerativa é uma doença recidivante caracterizada por crises de diarreia sanguinolenta com expulsão de material viscoso e mucoide, dor abdominal inferior e cólicas que são aliviadas temporariamente pela defecação. Esses sintomas podem persistir por dias, semanas ou meses antes de desaparecer e, ocasionalmente, o ataque inicial pode ser grave o suficiente para constituir uma emergência médico-cirúrgica. Mais de metade dos pacientes apresenta doença leve e quase todos sofrem pelo menos uma recidiva durante um período de 10 anos. A colectomia cura a doença intestinal, mas manifestações extraintestinais podem persistir.

Os fatores que desencadeiam a colite ulcerativa são desconhecidos; a enterite infecciosa precede o início da doença em alguns casos. O início dos sintomas pode ocorrer logo após a cessação do tabagismo em alguns pacientes, e o tabagismo pode aliviar parcialmente os sintomas. Infelizmente, os estudos com a nicotina como agente terapêutico foram desapontadores.

Neoplasia Associada à Colite

Uma das mais temidas complicações de longo prazo da colite ulcerativa e da doença de Crohn colônica é o desenvolvimento de uma neoplasia. Esse processo inicia-se como uma displasia, que, assim como no esôfago de Barrett e na gastrite crônica, é um passo no caminho para o carcinoma completamente desenvolvido. O risco de desenvolvimento de displasia está relacionado com vários fatores:

- *Duração da doença.* O risco aumenta rapidamente 8 a 10 anos após o início da doença.
- *Extensão do envolvimento.* Pacientes com pancolite apresentam maior risco do que aqueles com doença apenas do lado esquerdo.
- *Inflamação.* Maior frequência e gravidade da inflamação ativa (caracterizada pela presença de neutrófilos) podem aumentar o risco. Esse é outro exemplo do efeito capacitador da inflamação na carcinogênese (Cap. 6).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Para facilitar a detecção precoce de neoplasia, os pacientes geralmente são inscritos em programas de acompanhamento de aproximadamente oito anos após o diagnóstico de DII. A exceção importante para essa abordagem é em pacientes com colangite esclerosante primária, que apresentam risco significativamente maior para o desenvolvimento de displasia e, geralmente, são inscritos para a vigilância no momento do diagnóstico. A vigilância exige biópsia regular e extensa da mucosa, o que a torna uma prática onerosa. Em muitos casos, a displasia ocorre em áreas planas da mucosa que não são reconhecidas como anormais na avaliação macroscópica. Assim, técnicas avançadas de imagem endoscópica estão sendo desenvolvidas para tentar melhorar a detecção inicial das alterações displásicas.

Resumo

Doença inflamatória intestinal

- Doença inflamatória intestinal (DII) é um termo "guarda-chuva" para doença de Crohn e colite ulcerativa.
- A doença de Crohn acomete mais comumente o íleo terminal e o ceco, mas qualquer local do trato gastrointestinal pode ser envolvido; lesões "em salto" e granulomas não caseosos são comuns.
- A colite ulcerativa está limitada ao cólon, é contínua a partir do reto e varia em extensão desde apenas doença retal até uma pancolite; nem lesões "em salto", nem granulomas estão presentes.
- Tanto a doença de Crohn como a colite ulcerativa podem apresentar manifestações extraintestinais.
- Acredita-se que a DII surge a partir de uma combinação de alterações nas interações do hospedeiro com a microbiota intestinal, disfunção epitelial intestinal e respostas imunes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aberrantes da mucosa.

- O risco de displasia epitelial do cólon e adenocarcinoma é aumentado em pacientes que tiveram DII colônica por mais de 8 a 10 anos.

Pólipos colônicos e doença neoplásica

Os pólipos são mais comuns no cólon, mas podem ocorrer no esôfago, estômago ou intestino delgado. Aqueles que não apresentam pedúnculos são chamados *sésseis*. À medida que os pólipos sésseis aumentam, a proliferação das células adjacentes ao pólipo e os efeitos de tração na protrusão luminal podem se combinar para criar um pedúnculo. Os pólipos com pedúnculos são denominados *pedunculados*. Em geral, os pólipos intestinais podem ser classificados como *não neoplásicos* ou *neoplásicos*. O pólipo neoplásico mais comum é o adenoma, que apresenta potencial para evoluir para câncer. Os pólipos colônicos não neoplásicos podem ser classificados como inflamatórios, hamartomatosos ou hiperplásicos.

Pólipos Inflamatórios

A *síndrome da úlcera retal solitária* está associada unicamente ao pólipo inflamatório. Os pacientes apresentam a tríade clínica de sangramento retal, secreção de muco e lesão inflamatória da parede retal anterior. A causa subjacente é o comprometimento do relaxamento do esfíncter anorretal, criando um ângulo agudo na parede anterior do reto. Isso leva a abrasão recorrente e ulceração da mucosa retal sobrejacente. Ciclos crônicos de lesão e cicatrização produzem uma massa polipoide composta por tecido inflamado e reativo da mucosa.

Pólipos Hamartomatosos

Os pólipos hamartomatosos ocorrem esporadicamente e como componentes de várias síndromes geneticamente determinadas ou adquiridas (Tabela 15.6). Como descrito anteriormente, hamartomas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

são crescimentos desorganizados, semelhantes a tumores, compostos por tipos celulares maduros normalmente presentes no local em que o pólipo se desenvolve. Síndromes de polipose hamartomatosa são raras, mas é importante que sejam reconhecidas em virtude das manifestações intestinais e extraintestinais associadas, e a necessidade de triar os membros da família.

Tabela 15.6

Síndromes de Polipose Gastrointestinal (GI)

Síndrome	Idade Média de Apresentação (Anos)	Gene(s) Mutado(s)	Lesões GI	Manifestações Extragastrointestinais
Síndrome de Peutz-Jeghers	10-15	*LKBI/STKII*	Pólipos arborizantes — intestino delgado > cólon > estômago: adenocarcinoma colônico	Pigmentação mucocutânea; aumento do risco de câncer de: tireoide, mama, pulmão, pâncreas, gônadas e bexiga
Polipose juvenil	<5	*SMAD4, BMPRIA*	Pólipos juvenis; aumento do risco de adenocarcinoma: gástrico, de intestino delgado, colônico e pancreático	Malformações arteriovenosas pulmonares, baqueteamento digital
Síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley	<15	*PTEN*	Pólipos hamartomatosos, lipomas, ganglioneuromas, pólipos inflamatórios; aumento do risco de câncer de cólon	Tumores de pele benignos, lesões benignas e malignas de tireoide e mama
Síndrome de Cronkhite-Canada	>50	Não hereditário	Pólipos colônicos hamartomatosos, dilatação da cripta e edema da mucosa não polipoide	Atrofia ungueal, perda de cabelos, pigmentação da pele anormal, caquexia, anemia
Esclerose tuberosa	Infância a idade adulta	*TSCI, TSC2*	Pólipos hamartomatosos (retais)	Angiofibroma facial, tuberosidades corticais, angiomiolipoma renal
Polipose adenomatosa familiar (PAF)				
PAF clássica	10–15	*APC*	Múltiplos adenomas	Hipertrofia congênita de EPR
PAF atenuada	40–50	*APC*	Múltiplos adenomas	
Síndrome de Gardner	10–15	*APC*	Múltiplos adenomas	Osteomas, tumores desmoides, cistos cutâneos
Síndrome de Turcot	10–15	*APC*	Múltiplos adenomas	Tumores do SNC, meduloblastoma

EPR, epitélio pigmentar da retina; *SNC*, sistema nervoso central.

Pólipos Juvenis

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os *pólipos juvenis* são o tipo mais comum de pólipos hamartomatosos. Eles podem ser esporádicos ou sindrômicos. Os pólipos juvenis esporádicos geralmente são solitários, em número que varia de 3 até mais de 100 em indivíduos com a síndrome autossômica dominante da polipose juvenil. Em adultos, a forma esporádica às vezes é também denominada *pólipo inflamatório*, particularmente quando infiltrados inflamatórios densos estão presentes. A grande maioria dos pólipos juvenis ocorre em crianças menores de 5 anos de idade. Os pólipos juvenis caracteristicamente estão localizados no reto e se manifestam com hemorragia retal. Em alguns casos, o prolapso ocorre e o pólipo se projeta através do esfíncter anal. A displasia ocorre em uma pequena proporção de pólipos juvenis (principalmente associados a síndromes), e a síndrome da polipose juvenil está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de adenocarcinoma no cólon e em outros locais (Tabela 15.6). A colectomia pode ser necessária para limitar a hemorragia associada à ulceração de pólipos na polipose juvenil.

Morfologia

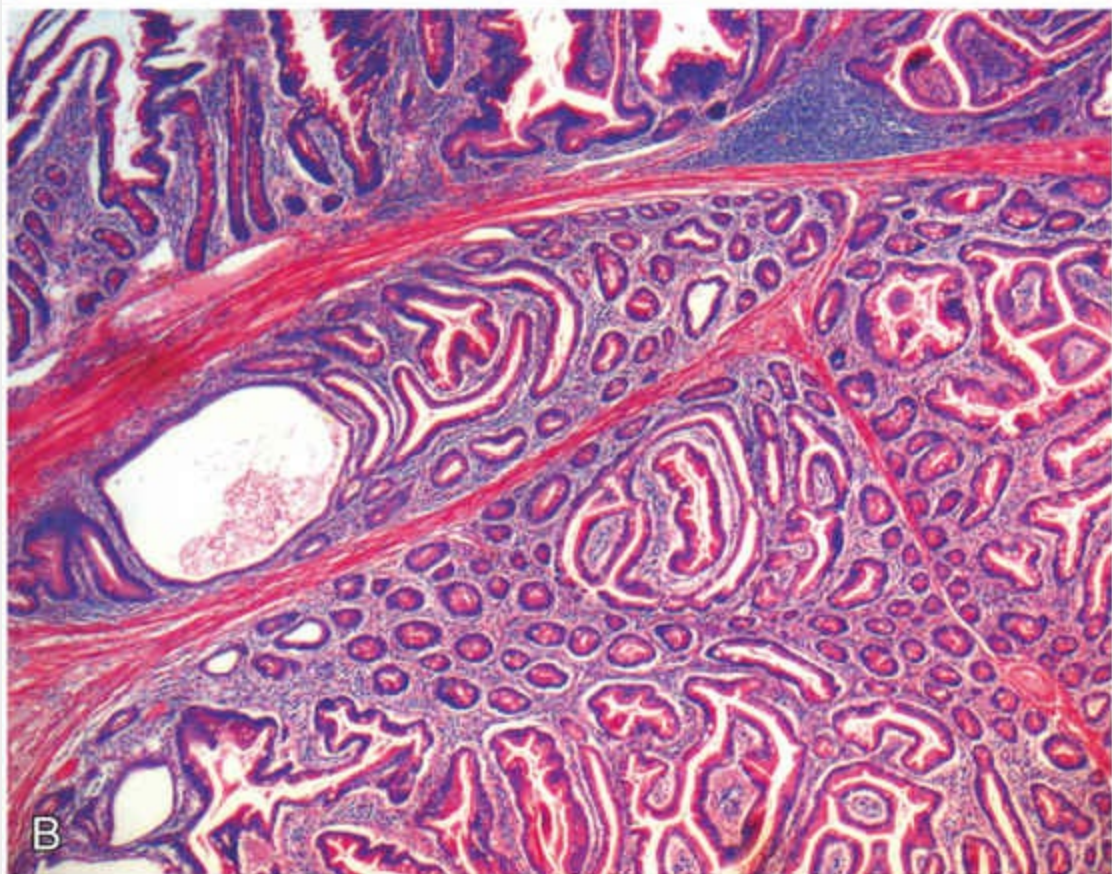
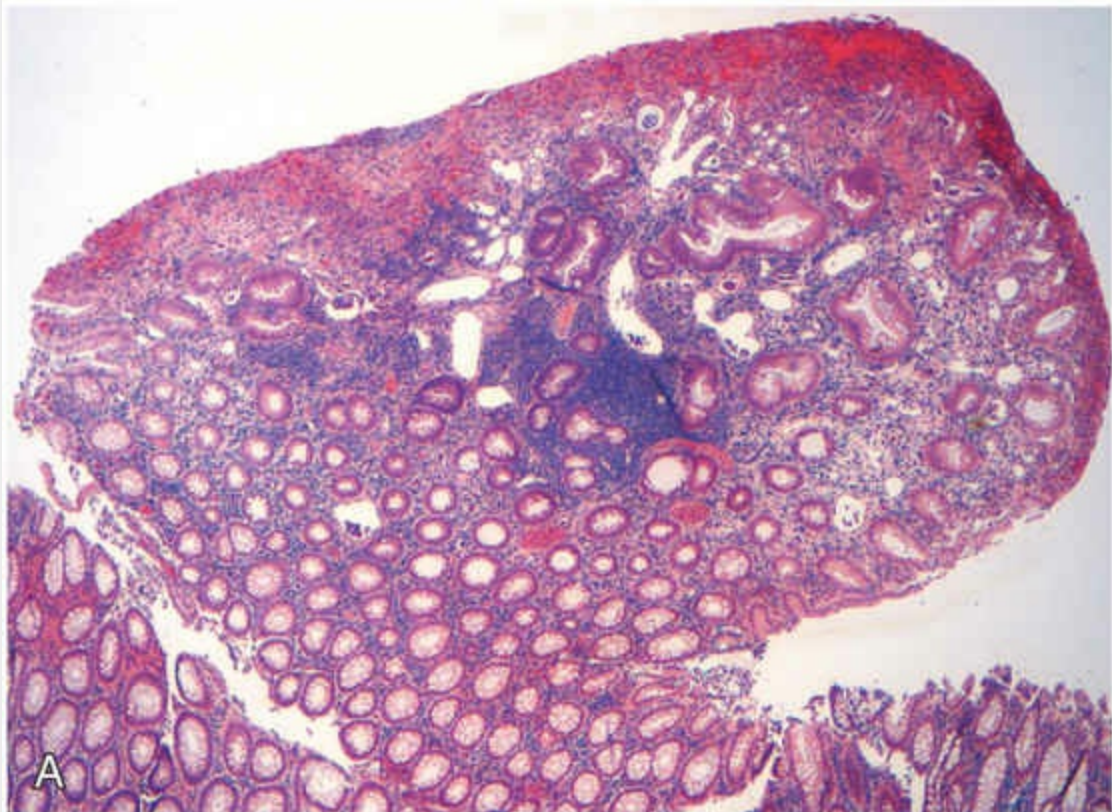
Pólipos juvenis esporádicos e sindrômicos isolados são muitas vezes indistinguíveis. Eles geralmente são lesões pedunculadas, de superfície lisa, avermelhados, com menos de 3 cm de diâmetro e exibem espaços císticos típicos ao corte. O exame microscópico mostra os espaços que são glândulas dilatadas preenchidas por mucina e *debris* inflamatórios (Fig. 15.31A). Alguns dados sugerem que a hiperplasia da mucosa é o evento inicial no desenvolvimento do pólipo, e esse mecanismo é consistente com a descoberta de que as mutações nas vias que regulam o crescimento celular, como sinalização do fator transformador de crescimento β (TGF-β), estão associadas à polipose juvenil autossômica dominante.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 15.31 Pólipos hamartomatosos. (A) Pólipo juvenil. Observe a erosão da superfície e criptas dilatadas cisticamente e preenchidas por muco, neutrófilos e *debris*. (B) Pólipo de Peutz-Jeghers. Arquitetura glandular complexa e feixes de músculo liso ajudam a distinguir os pólipos de Peutz-Jeghers dos pólipos juvenis.

Síndrome de Peutz-Jeghers

A síndrome de Peutz-Jeghers é um distúrbio autossômico dominante raro definido pela presença de múltiplos pólipos hamartomatosos gastrointestinais e hiperpigmentação mucocutânea que implicam risco aumentado para várias neoplasias malignas, como cânceres de cólon, pâncreas, mama, pulmão, ovários, útero e testículos, bem como outras neoplasias incomuns. Mutações na linhagem germinativa de perda de função do gene *LKB1*/*STK11* estão presentes em cerca de metade dos pacientes com a forma familiar da síndrome de Peutz-Jeghers, bem como em um subconjunto de pacientes com a forma esporádica. *LKB1*/*STK11* codifica uma proteína cinase supressora de tumores que regula o metabolismo celular, constituindo outro exemplo de ligações entre metabolismo alternado, crescimento celular anormal e risco de câncer. Os pólipos intestinais são mais comuns no intestino delgado, embora também possam ocorrer no estômago e cólon, e raramente na bexiga e pulmões. À avaliação macroscópica, os pólipos são grandes e pedunculados, com contorno lobulado. O exame histológico demonstra uma rede ramificada típica de tecido conjuntivo, músculo liso, lâmina própria e glândulas revestidas por epitélio intestinal de aspecto normal (Fig. 15.31B).

Pólipos Hiperplásicos

Os pólipos hiperplásicos colônicos são proliferações epiteliais comuns geralmente descobertas entre a sexta e a sétima décadas de vida. A patogenia dos pólipos hiperplásicos ainda não foi completamente compreendida, mas acredita-se que a formação dessas lesões deva-se a redução da renovação das células epiteliais e ao atraso na eliminação de células epiteliais superficiais, levando a um “amontoado” de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células caliciformes. Embora essas lesões não apresentem potencial maligno, devem ser diferenciadas dos adenomas serrilhados sésseis, lesões histologicamente semelhantes que apresentam potencial de malignidade, como descrito adiante.

Morfologia

Os pólipos hiperplásicos são mais comumente encontrados no cólon esquerdo e, normalmente, apresentam menos de 5 mm de diâmetro. Eles são protrusões nodulares lisas da mucosa, frequentemente sobre as cristas das pregas da mucosa. Podem ocorrer isoladamente, porém são mais frequentemente múltiplos, em particular no cólon sigmoide e reto. Histologicamente, os pólipos hiperplásicos são compostos por células caliciformes e absortivas maduras. A eliminação tardia dessas células leva à aglomeração que cria a arquitetura de superfície serrilhada, que é a marca morfológica dessas lesões (Fig. 15.32).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

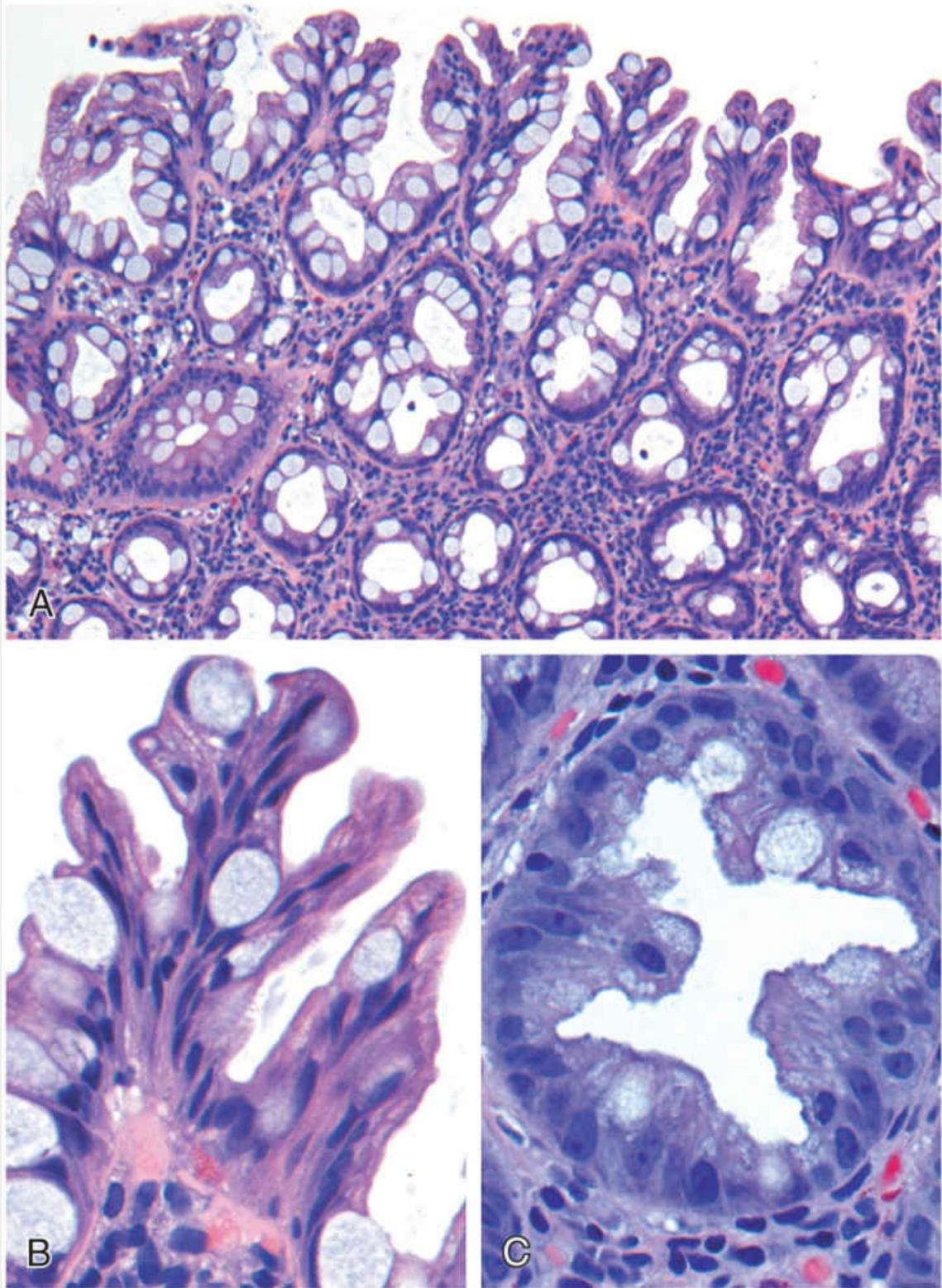



FIGURA 15.32 Pólipo hiperplásico. (A) Pólipo de superfície com tufos irregulares de células epiteliais. (B) Os tufos são resultado da aglomeração epitelial. (C) O agrupamento epitelial produz arquitetura serrilhada quando as glândulas são cortadas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

transversalmente.

Adenomas

Os pólipos neoplásicos mais comuns e clinicamente importantes são os adenomas colônicos, pólipos benignos que dão origem a maioria dos adenocarcinomas colorretais. A maioria dos adenomas, no entanto, não progride para o adenocarcinoma.

Os adenomas colorretais são caracterizados pela presença de displasia epitelial. Esses crescimentos vão desde pólipos pequenos, frequentemente pedunculados, até lesões sésseis grandes. Não há predileção por gênero, e eles estão presentes em quase 50% dos adultos que vivem no mundo ocidental que estão chegando aos 50 anos de idade. Como esses pólipos são precursores de câncer colorretal, as recomendações atuais são de que todos os adultos nos Estados Unidos submetam-se à colonoscopia de vigilância a partir dos 50 anos. Como indivíduos com história familiar apresentam risco de desenvolver câncer de cólon mais cedo na vida, eles normalmente são triados pelo menos 10 anos antes da idade mínima na qual um parente foi diagnosticado. Embora os adenomas sejam menos comuns na Ásia, a sua frequência tem aumentado (paralelamente ao aumento da incidência de adenocarcinoma colorretal), à medida que a alimentação e o estilo de vida ocidentais tornam-se mais comuns.

Morfologia

Adenomas típicos variam de 0,3 a 10 cm de diâmetro e podem ser **pedunculados** (Fig. 15.33A) ou **sésseis**, com a superfície de ambos os tipos com textura semelhante ao veludo (Fig. 15.33B) ou framboesa, devido ao padrão de crescimento epitelial anormal. Histopatologicamente, a marca citopatológica da **displasia epitelial** (Fig. 15.34C) é a hipercromasia nuclear, alongamento e estratificação. Essas alterações são mais facilmente observadas na superfície do adenoma porque o amadurecimento epitelial falha à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

medida que as células migram para fora da cripta. Adenomas pedunculados apresentam pedúnculos fibromusculares finos (Fig. 15.33C) que contêm vasos sanguíneos proeminentes derivados da submucosa. O pedúnculo geralmente está coberto por epitélio não neoplásico, mas o epitélio displásico às vezes está presente.

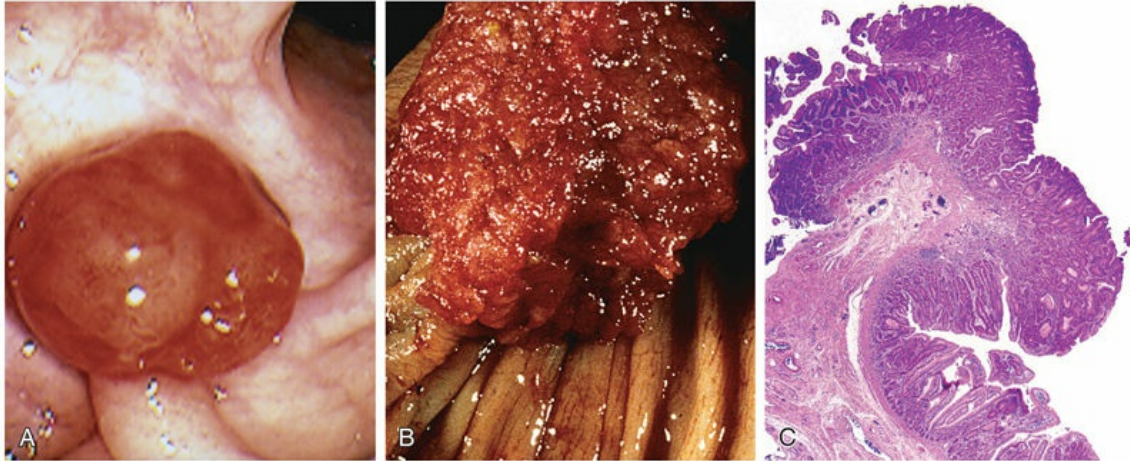



FIGURA 15.33 Adenomas do cólon. (A) Adenoma pedunculado (vista endoscópica). (B) Adenoma com superfície aveludada. (C) Fotomicrografia em pequeno aumento de adenoma tubular pedunculado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

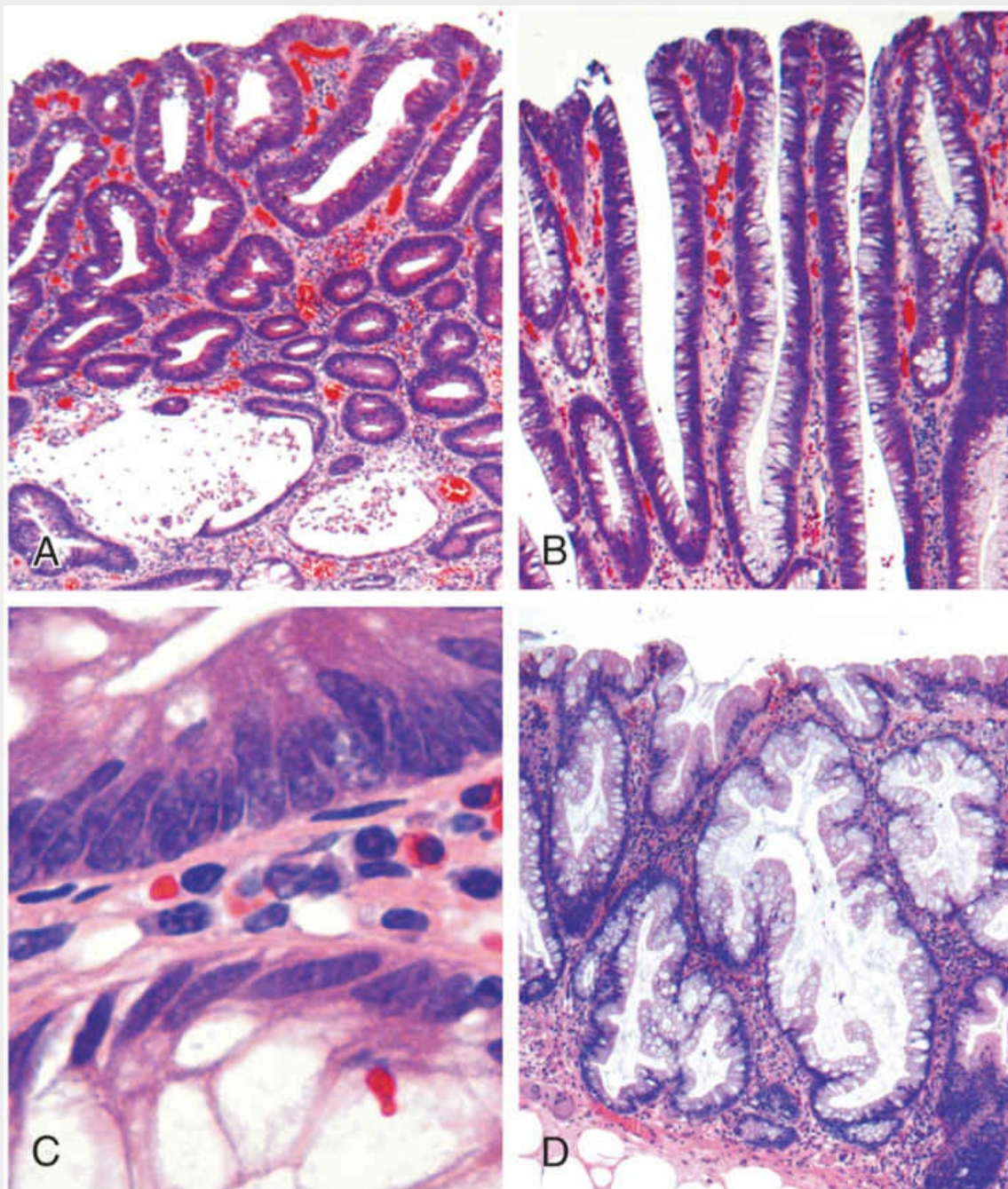



FIGURA 15.34 Aspecto histológico de adenomas colônicos. (A) Adenoma tubular com superfície lisa e glândulas arredondadas. Nesse caso, a dilatação das criptas e a ruptura, com inflamação reativa associada, podem ser observadas na parte inferior do campo. (B) Adenoma viloso com projeções longas e delgadas que lembram pequenas vilosidades intestinais. (C) Células displásicas epiteliais (*no topo do campo*) com proporção núcleo-citoplasmática aumentada, núcleos hipercromáticos e alongados e pseudoestratificação nuclear. Compare com o epitélio não displásico (*parte inferior do campo*). (D) Adenoma serrilhado séssil revestido por células caliciformes sem características citológicas típicas de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

displasia. Essa lesão é diferenciada de um pólipo hiperplásico pelo envolvimento das criptas. Compare com o pólipo hiperplásico na Fig. 15.32.

Com base na sua arquitetura, os adenomas podem ser classificados como **tubulares, tubulovilosos ou vilosos**. Essas categorias, no entanto, apresentam pouco significado clínico isoladamente. Os adenomas tubulares tendem a ser pólipos pequenos, pedunculados, compostos por pequenas glândulas arredondadas ou tubulares (Fig. 15.34 A). Em contrapartida, os adenomas vilosos, que frequentemente são maiores e sésseis, são recobertos por vilosidades delgadas (Fig. 15.34B). Os adenomas tubulovilosos apresentam uma mistura de elementos tubulares e vilosos. Embora focos de invasão sejam mais frequentes nos adenomas vilosos do que nos adenomas tubulares, a arquitetura das vilosidades isoladamente não aumenta o risco de câncer quando se considera o tamanho do pólipo.

Os achados histopatológicos dos **adenomas serrilhados sésseis,** que também são chamados pólipos serrilhados sobrepõem-se aos dos pólipos hiperplásicos e não apresentam características citológicas típicas de displasia (Fig. 15.34D). No entanto, os adenomas serrilhados sésseis que são mais comuns no cólon direito, apresentam potencial maligno semelhante ao dos adenomas convencionais. A característica histopatológica mais útil que distingue os adenomas serrilhados sésseis e os pólipos hiperplásicos é a presença nos adenomas serrilhados da arquitetura serrilhada em todo o comprimento das glândulas, incluindo a base das criptas, associada à dilatação das criptas e crescimento lateral (Fig. 15.34D). Em contrapartida, a arquitetura serrilhada tipicamente está restrita à superfície dos pólipos hiperplásicos.

Embora a maioria dos adenomas colorretais tenha comportamento benigno, uma pequena proporção pode abrigar um câncer invasivo no momento da detecção. **O tamanho é a característica mais importante a ser correlacionada com o risco de malignidade.** Por exemplo, embora o câncer seja extremamente raro em adenomas com menos de 1 cm de diâmetro, alguns estudos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sugerem que cerca de 40% das lesões com mais de 4 cm de diâmetro contêm focos de câncer invasivo. Além do tamanho, a displasia de alto grau é um fator de risco para o câncer em um pólipo individual (mas para nenhum outro pólipo no mesmo paciente).

Síndromes Familiares

Várias síndromes associadas aos pólipos colônicos e o aumento das taxas de câncer de cólon foram descritos. A base genética desses distúrbios foi estabelecida e melhorou substancialmente a compreensão atual do câncer de cólon esporádico (Tabela 15.7).

Tabela 15.7

Padrões Comuns de Neoplasia Colorretal Esporádica e Familiar

Etiologia	Defeito Molecular	Gene(s)-alvo	Transmissão	Local Predominante	Histologia
Polipose Adenomatosa Familiar (70% de PAF)	Via APC/WNT	*APC*	Autossômica dominante	Nenhum	Tubular, viloso; adenocarcinoma típico
Câncer colorretal não poliposo hereditário	Reparo de erro de pareamento de DNA	*MSH2, MLH1*	Autossômica dominante	Lado direito	Adenoma serrilhado séssil; adenocarcinoma mucinoso
Câncer de cólon esporádico (80%)	Via APC/WNT	*APC*	Nenhum	Lado esquerdo	Tubular, viloso; adenocarcinoma típico
Câncer de cólon esporádico (10-15%)	Reparo de erro de pareamento de DNA	*MSH2, MLH1*	Nenhum	Lado direito	Adenoma serrilhado séssil; adenocarcinoma mucinoso

PAF, polipose adenomatosa familiar.

Polipose Adenomatosa Familiar

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é um distúrbio autossômico dominante marcado pelo surgimento, na adolescência, de numerosos adenomas colorretais. É causada por mutações do *gene da polipose adenomatosa do cólon (PAC). Uma contagem de pelo menos 100 pólipos é necessária para o diagnóstico de PAF clássica*, e vários milhares podem estar presentes (Fig. 15.35). Exceto pelos números notáveis,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

essas lesões são morfologicamente indistinguíveis dos adenomas esporádicos. O adenocarcinoma colorretal se desenvolve em 100% dos pacientes com PAF não tratada, muitas vezes antes dos 30 anos de idade. Assim, a colectomia profilática é a terapia-padrão para pessoas portadoras de mutações de *APC*. No entanto, os pacientes permanecem em risco de *manifestações extraintestinais*, incluindo neoplasias em outros locais. Mutações específicas de *APC* também estão associadas ao desenvolvimento de outras manifestações de PAF e explicam variantes como a *síndrome de Gardner e a síndrome de Turcot*. Além dos pólipos intestinais, as características clínicas da síndrome de Gardner, uma variante da PAF, podem incluir osteomas na mandíbula, crânio e ossos longos; cistos epidérmicos; tumores desmoides e da tireoide; e anormalidades dentárias, como dentes não erupcionados e supranumerários. A síndrome de Turcot é mais rara e caracterizada por adenomas intestinais e tumores do sistema nervoso central. Dois terços dos pacientes com síndrome de Turcot apresentam mutações no gene *APC* e desenvolvem meduloblastomas. O terço restante apresenta mutações em um dos vários genes envolvidos no reparo do DNA e desenvolve glioblastomas. Alguns pacientes com centenas de adenomas não possuem mutações de APC, mas apresentam, contudo, mutações do gene de reparo por excisão de base *MUTYH* (também chamado polipose MUTYH). O papel desses genes no desenvolvimento do tumor será discutido mais adiante.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

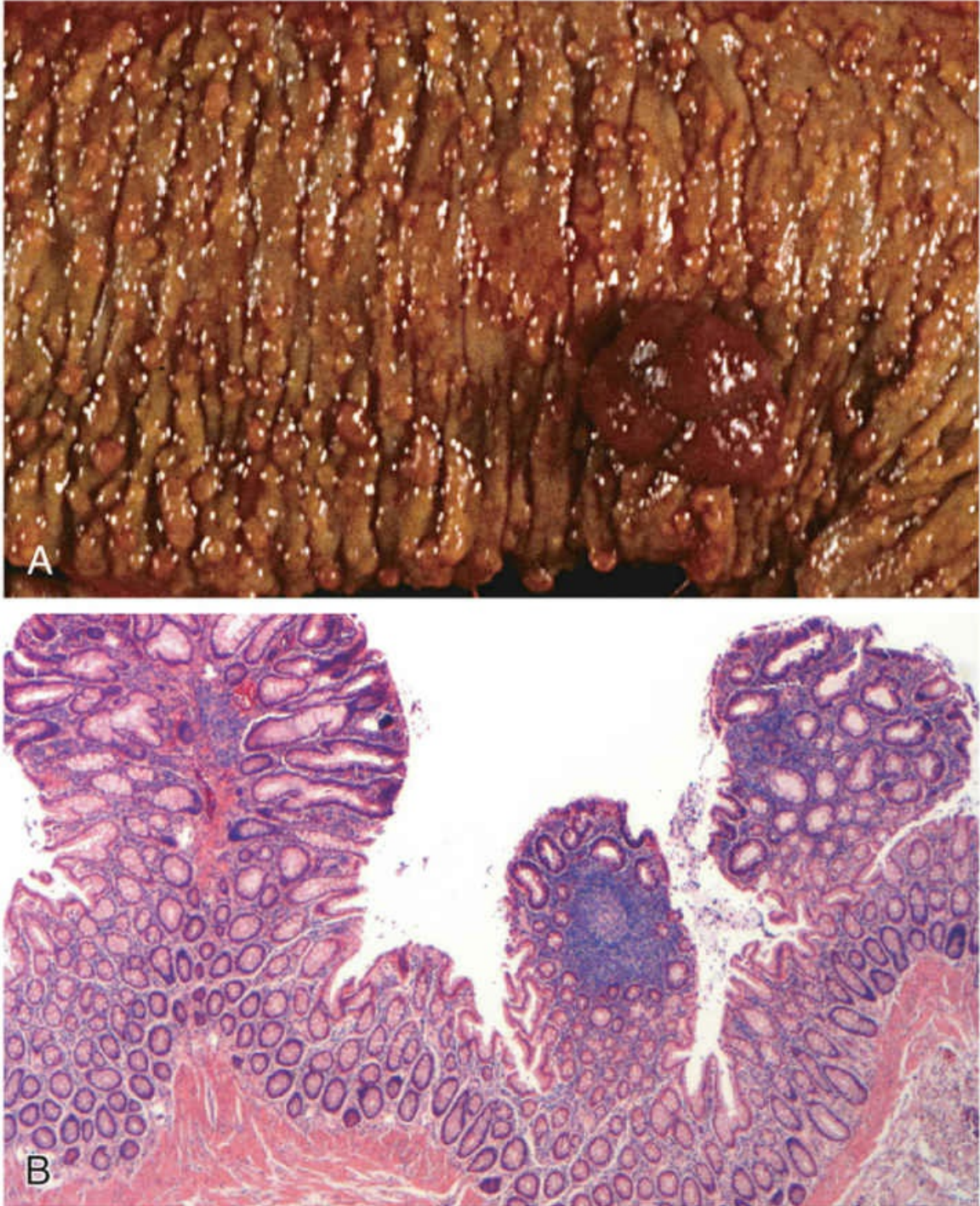



FIGURA 15.35 Polipose adenomatosa familiar. (A) Centenas de pequenos pólipos colônicos estão presentes junto ao pólipo dominante (*à direita*). (B) Três adenomas tubulares estão presentes em um único campo microscópico.

Câncer Colorretal Hereditário Não Poliposo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O *câncer colorretal hereditário não poliposo* (CCHNP), também conhecido como *síndrome de Lynch*, foi originalmente descrito como um agrupamento de cânceres familiares de ocorrência distribuída em vários locais, incluindo: cólon, endométrio, estômago, ovário, ureteres, cérebro, intestino delgado, trato hepatobiliar e pele. Os cânceres do cólon em pacientes com CCHNP tendem a ocorrer em idades mais jovens do que os cânceres de cólon esporádicos, e muitas vezes estão localizados no cólon direito (Tabela 15.7). Os adenomas estão presentes no CCHNP, mas números expressivos (ou seja, polipose) não estão. Em muitos casos, os adenomas serrilhados sésseis estão associados ao CCHNP, e a produção de mucina pode ser proeminente nos adenocarcinomas subsequentes.

Assim como a identificação de mutações de *APC* na PAF proporcionaram conhecimento molecular sobre a patogenia de grande parte dos cânceres colônicos esporádicos, o estudo dos defeitos no CCHNP lançou luz sobre os mecanismos responsáveis pela maioria dos casos esporádicos restantes. **O CCHNP é causado por mutações herdadas na linhagem germinativa em genes que codificam proteínas responsáveis pela detecção, excisão e reparo de erros que ocorrem durante a replicação do DNA.** Pelo menos cinco desses genes de reparo foram reconhecidos, mas a maioria dos casos de CCHNP envolve *MSH2* ou *MLH1*. Pacientes com CCHNP herdam um gene mutado de reparo do DNA e um alelo normal. Quando a segunda cópia é perdida por meio da mutação ou silenciamento epigenético, defeitos de reparo levam ao acúmulo de mutações até 1.000 vezes mais do que o normal, principalmente nas regiões que contêm sequências curtas de DNA de repetição chamadas *microssatélite de DNA*. O genoma humano contém cerca de 50 mil a 100 mil microssatélites, que são propensos a sofrer expansão durante a replicação do DNA e representam os locais mais frequentes de mutações no CCHNP. As consequências de defeitos de reparo e a resultante *instabilidade do microssatélite* serão discutidas mais adiante, na seção sobre adenocarcinoma do cólon.

Adenocarcinoma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O adenocarcinoma do cólon é a neoplasia maligna mais comum do trato gastrointestinal e um grande fator de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Em contrapartida, o intestino delgado, que é responsável por 75% do comprimento total do trato gastrointestinal, é um local incomum de tumores benignos e malignos. Entre os tumores do intestino delgado malignos, os adenocarcinomas e os tumores carcinoides (neuroendócrinos) apresentam taxas de ocorrência praticamente iguais, seguidos por linfomas e sarcomas.

Epidemiologia

Por ano, nos Estados Unidos, há mais de 130 mil novos casos e quase 55 mil mortes por causa do adenocarcinoma colorretal. Isso representa quase 15% de todas as mortes por câncer, perdendo apenas para o câncer de pulmão. A incidência do câncer colorretal atinge seu pico de incidência entre 60 e 70 anos de idade, e menos de 20% dos casos ocorrem antes dos 50 anos. Os homens são ligeiramente mais acometidos do que as mulheres. O carcinoma colorretal é mais prevalente nos Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Dinamarca, Suécia e outros países desenvolvidos que compartilham os mesmos costumes de vida e de alimentação. A incidência desse câncer é até 30 vezes menor na Índia, América do Sul e África. No Japão, onde a incidência anteriormente era muito baixa, a frequência atual aumentou para níveis intermediários (semelhantes aos do Reino Unido), presumivelmente como resultado de alterações no estilo de vida e alimentação.

Os fatores alimentares mais intimamente associados ao aumento das taxas de câncer colorretal são a baixa ingestão de fibra vegetal não absorvível e o alto consumo de carboidratos refinados e gordura. Além da modificação dietética, a quimioprevenção farmacológica tornou-se uma área de grande interesse. Vários estudos epidemiológicos sugerem que o ácido acetilsalicílico ou outros AINEs apresentam efeito protetor. Isso é consistente com estudos que mostram que alguns AINEs causam regressão de pólipos em pacientes com PAF nos quais o reto foi mantido após colectomia. Suspeita-se que esse efeito seja mediado pela inibição da enzima cicloxigenase-2

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(COX-2), que é altamente expressa em 90% dos carcinomas colorretais e entre 40% a 90% dos adenomas, e é conhecida por promover a proliferação epitelial, particularmente em resposta à injúria.

Patogenia

Estudos sobre carcinogênese colorretal forneceram conhecimentos fundamentais sobre os mecanismos gerais de evolução do câncer. A combinação de eventos moleculares que levam a um adenocarcinoma do cólon é heterogênea e inclui anormalidades genéticas e epigenéticas. Pelo menos duas vias genéticas distintas da via APC/β-catenina e a via de instabilidade de microssatélites foram descritas. Em termos mais simples, as mutações que envolvem a via APC/β-catenina leva ao aumento da sinalização de WNT, enquanto a via que envolve a via de instabilidade de microssatélites está associada a defeitos no reparo de erros de pareamento de DNA (Tabela 15.7). Ambas as vias envolvem o acúmulo gradual de mutações múltiplas, mas os genes envolvidos e os mecanismos pelos quais as mutações se acumulam são diferentes. Eventos epigenéticos, onde o mais comum é o silenciamento do gene induzido por metilação, podem aumentar a progressão ao longo de ambas as vias.

- *Via APC/β-catenina*. A *sequência clássica de adenoma-carcinoma*, responsável por até 80% dos tumores de cólon esporádicos, geralmente, envolve a mutação do gene supressor de tumor *APC* no início do processo neoplásico (Fig. 15.36). Para os adenomas se desenvolverem, ambas as cópias do gene *APC* devem estar funcionalmente inativadas, por mutação ou por eventos epigenéticos. O *APC é um regulador negativo importante de β-catenina, um componente da via de sinalização WNT* (Cap. 6). A proteína APC normalmente se liga e promove a degradação da β-catenina. Com a perda de função do APC, a β-catenina se acumula e transloca-se para o núcleo, onde ativa a transcrição de genes, como os que codificam MYC e ciclina Dl, que promovem a proliferação. Isso é acompanhado por mutações adicionais, incluindo mutações de ativação em *KRAS*, que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

também promovem o crescimento e evitam a apoptose. A conclusão de que a mutação de *KRAS* é um evento tardio é sustentada pela observação de que as mutações estão presentes em menos de 10% de adenomas com menos de 1 cm de diâmetro, em 50% dos adenomas maiores do que 1 cm de diâmetro e em 50% dos adenocarcinomas invasivos. A progressão neoplásica também está associada a mutações em outros genes supressores de tumor, como *SMAD2* e *SMAD4*, que codificam efetores da sinalização de TGF-β. Como a sinalização de TGF-β normalmente inibe o ciclo celular, a perda desses genes pode permitir o crescimento celular sem restrições. O gene supressor de tumor *TP53* encontra-se mutado em 70% a 80% dos cânceres de cólon, mas não é comumente afetado nos adenomas, sugerindo que as mutações em *TP53* também ocorrem em estágios tardios da progressão tumoral. A perda de função de *TP53* e outros genes supressores de tumor é frequentemente causada por deleções cromossômicas, com destaque para a *instabilidade cromossômica que é uma marca da via APC/β-catenina.* Alternativamente, os genes supressores de tumor podem ser silenciados por metilação das ilhas CpG, uma região 5′ de alguns genes que frequentemente incluem o promotor e o sítio de início da transcrição. A expressão da telomerase também aumenta à medida que as lesões tornam-se mais avançadas.

- *Via de instabilidade de microssatélites*. Em pacientes com deficiência de reparo de erros de pareamento de DNA (devido à perda de genes de reparo de erros de pareamento, como discutido anteriormente), as mutações se acumulam em repetições microssatélites, uma condição chamada *instabilidade de microssatélites*. Essas mutações geralmente são silenciosas porque os microssatélites tipicamente estão localizados em regiões não codificantes, mas outras sequências de microssatélites estão localizadas nas regiões de codificação ou regiões promotoras de genes envolvidos na regulação do crescimento celular, como aquelas de codificação do receptor

******ebook converter DEMO Watermarks*******

TGF-β tipo II e a proteína proapoptótica BAX (Fig. 15.37). Pelo fato de o TGF-β inibir a proliferação de células epiteliais colônicas, mutantes do receptor TGF-β tipo II podem contribuir para o crescimento celular descontrolado, enquanto a perda de *BAX* pode aumentar a sobrevida de clones geneticamente anormais.

- *Fenótipo de hipermetilação da ilha CpG.* Em um subconjunto de câncer de cólon com instabilidade de microssatélites, não há mutações nas enzimas de reparo de erros de pareamento de DNA. Esses tumores demonstram o fenótipo de hipermetilação da ilha CpG. Nestes tumores, a região do promotor *MLH1* geralmente está hipermetilada, reduzindo assim a expressão de *MLH1* e da função de reparo. Mutações de ativação no oncogene *BRAF* são comuns nestes cânceres. Em contraste, *KRAS* e *TP53* normalmente não estão mutados. Assim, a combinação da instabilidade de microssatélites, mutação de *BRAF* e metilação de alvos específicos, como *MLH1*, é a assinatura desta via de carcinogênese.

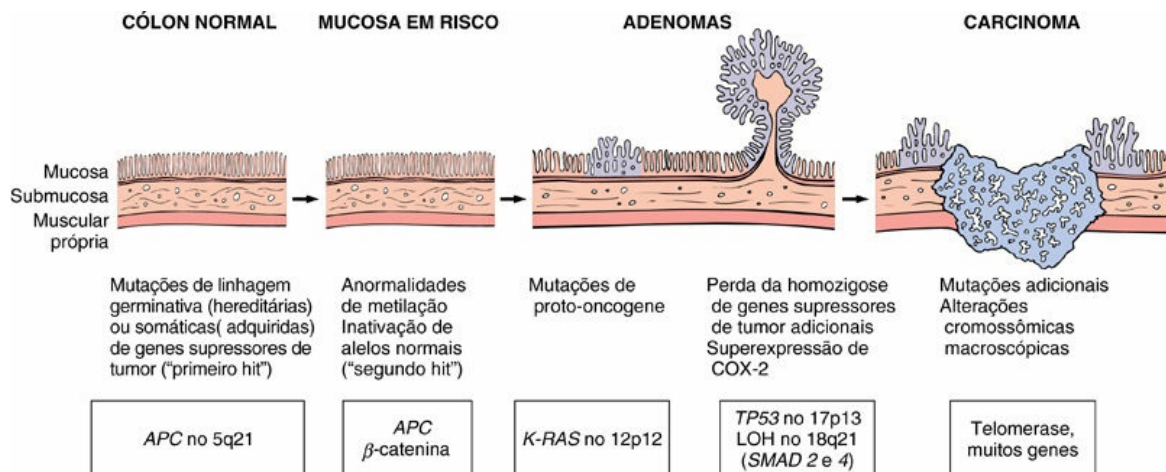



FIGURA 15.36 Alterações morfológicas e moleculares na sequência adenoma-carcinoma. Postula-se que a perda de uma cópia normal do gene supressor tumoral *APC* ocorra mais cedo. As pessoas podem nascer com um alelo mutante, tornando-se extremamente propensas ao desenvolvimento de câncer de cólon, ou a inativação de APC pode ocorrer mais tarde na vida. Esse é o "primeiro evento", segundo a hipótese de Knudson. A perda da cópia intacta do *APC* ocorre em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

seguida (“segundo evento”). Outras mutações que envolvem *KRAS* e *SMAD2*, e *SMAD4*, e o gene supressor tumoral *TP53* resultam em mutações adicionais levando ao surgimento do carcinoma. Embora possa haver uma sequência temporal preferida para essas alterações, é o efeito agregado das mutações, em vez da sua ordem de ocorrência, que parece mais crítico. *LOH*, perda de heterozigosidade.

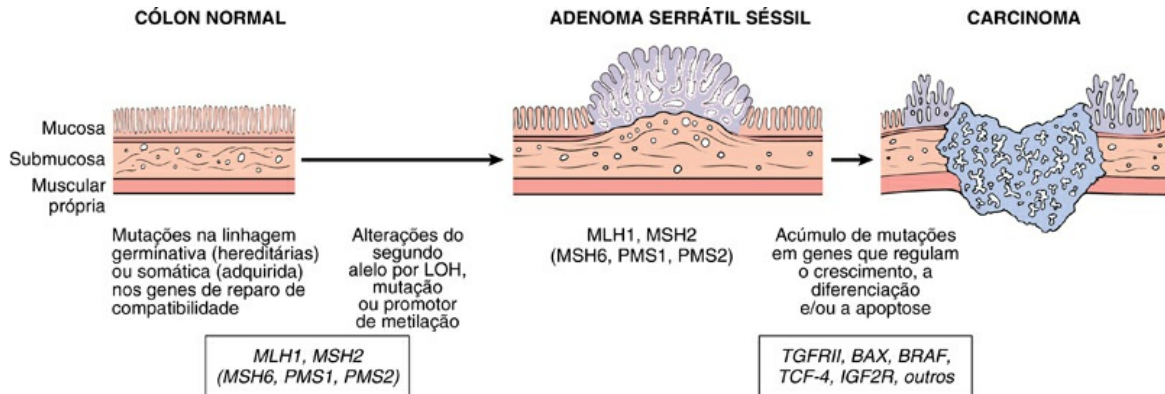



FIGURA 15.37 Alterações morfológicas e moleculares na via de reparo de erros de pareamento de DNA na carcinogênese do cólon. Defeitos nos genes de reparo resultam em instabilidade dos microssatélites e permitem o acúmulo de mutações em numerosos genes. Se essas mutações afetarem os genes envolvidos na sobrevivência e na proliferação celular, o câncer pode se desenvolver. *LOH*, perda de heterozigosidade.

Morfologia

Em geral, os adenocarcinomas estão distribuídos de maneira aproximadamente igual ao longo de todo o comprimento do cólon do intestino. **Os tumores na região proximal do cólon crescem como massas polipoides, exofíticas**, que se estendem ao longo da parede de grande calibre do ceco e cólon ascendente; esses tumores raramente causam obstrução (Fig. 15.38A). Em contrapartida, **os carcinomas da parte distal do cólon tendem a ser lesões anulares que produzem constrições em “anel de guardanapo”** e estreitamento luminal (Fig. 15.38B), às vezes até o ponto de obstrução. Ambas as formas crescem na parede do intestino com o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

passar do tempo e podem ser palpáveis como massas sólidas (Fig. 15.38C). As características microscópicas gerais dos adenocarcinomas do cólon dos lados direito e esquerdo são semelhantes. A maioria dos tumores é composta por células colunares altas que se assemelham ao epitélio displásico encontrado em adenomas (Fig. 15.39A). O componente invasivo desses tumores desencadeia uma resposta desmoplásica estromal forte, que é responsável pela sua característica consistência firme. Alguns tumores pouco diferenciados formam algumas glândulas (Fig. 15.39B). Outros podem produzir mucina abundante que se acumula na parede intestinal, e estes apresentam prognóstico sombrio. Os tumores também podem ser compostos por células em anel de sinete, que são semelhantes àquelas dos cânceres gástricos (Fig. 15.39C).

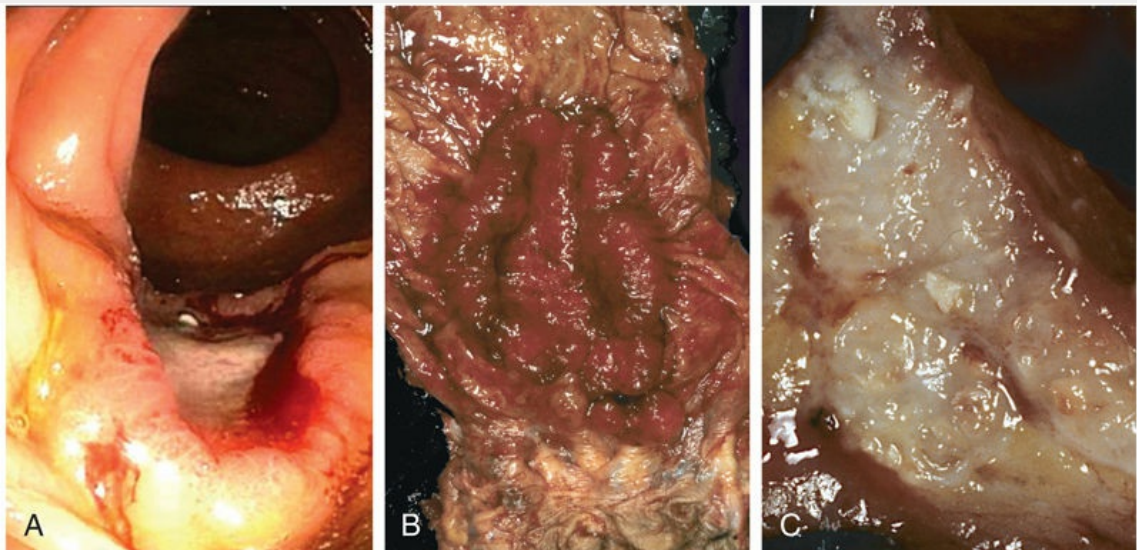



FIGURA 15.38 Carcinoma colorretal. (A) Visão endoscópica do adenocarcinoma do cólon ascendente ulcerado. (B) Câncer retal circunferencial ulcerado. Observe a mucosa anal na parte inferior da imagem. (C) Câncer do cólon sigmoide que invadiu a muscular própria e está presente no tecido adiposo subseroso (*à esquerda*). Áreas de necrose “calcáreas” estão presentes dentro da parede do cólon (*seta*). (Imagem endoscópica. Cortesia da Dra. Ira Hanan, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

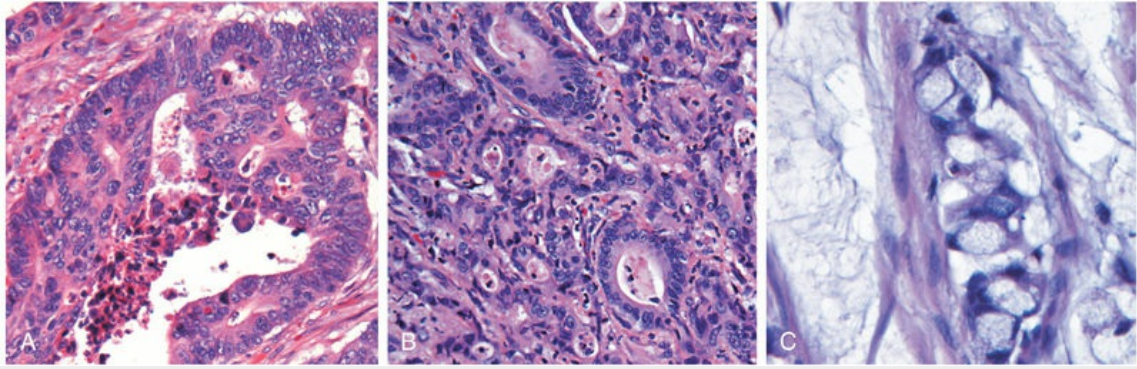



FIGURA 15.39 Aspecto histológico do carcinoma colorretal. (A) Adenocarcinoma bem diferenciado. Observe os núcleos alongados e hipercromáticos. *Debris* necróticos, presentes no lúmen da glândula, são característicos. (B) Adenocarcinoma pouco diferenciado forma algumas glândulas, mas é composto em grande parte por ninhos infiltrativos de células tumorais. (C) Adenocarcinoma mucinoso com células em anel de sinete e aglomerados de mucina extracelular.

Características Clínicas

A disponibilidade de rastreamento endoscópico combinada ao reconhecimento de que a maioria dos carcinomas surge dentro dos adenomas apresenta uma oportunidade única para a prevenção do câncer. Infelizmente, cânceres colorretais se desenvolvem insidiosamente e podem, portanto, passar despercebidos por longos períodos. Os cânceres de ceco e outros *cânceres de cólon do lado direito* na maioria das vezes chamam a atenção dos médicos pela *aparência de fadiga e fraqueza do paciente devido à anemia ferropriva*. **Assim, é uma máxima clínica de que a causa subjacente da anemia ferropriva em um homem mais velho ou na mulher na pós-menopausa é o câncer gastrointestinal, até que se prove o contrário.** *Adenocarcinomas colorretais do lado esquerdo podem produzir sangramento oculto, alterações nos hábitos intestinais ou desconforto no quadrante inferior esquerdo, com cólicas*.

Embora padrões histológicos pouco diferenciados e mucinosos estejam associados a um prognóstico pior, *os dois fatores prognósticos mais importantes são profundidade de invasão e presença ou ausência de metástases em linfonodos*. Esses fatores foram originalmente reconhecidos por Dukes e Kirklin, e perfazem o centro da classificação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

TNM (tumor-linfonodo-metástase) e o sistema de estadiamento *da American Joint Committee on Cancer*. Os sistemas de estadiamento se tornaram mais complexos com o tempo, refletindo abordagens de tratamento mais minuciosas e estratégias terapêuticas personalizadas. As distinções mais importantes são:

- *Profundidade de invasão*. Os tumores limitados à submucosa (ou seja, aqueles que não atravessam a muscular da mucosa) apresentam taxas de sobrevivência de 5 anos que se aproximam de 100%, enquanto a invasão na submucosa ou muscular própria reduz a sobrevida de 5 anos para 95 e 70% a 90% respectivamente (para tumores limitados ao sítio primário). A invasão da superfície visceral serosa ou órgãos adjacentes e tecidos reduz ainda mais a sobrevivência.
- A *presença de metástases nos linfonodos* (Fig. 15.40A) compromete ainda mais a sobrevivência. Como resultado, a maioria dos casos com metástases de linfonodos recebem radioterapia ou quimioterapia. Em alguns casos, esses tratamentos podem ser administrados antes da ressecção do tumor primário, um processo denominado terapia neoadjuvante. A caracterização molecular do tumor pode ser útil na orientação da abordagem terapêutica específica.
- As *metástases à distância* nos pulmões (Fig. 15.40B), fígado, ou outros locais também limitam a sobrevivência, e apenas 15% dos pacientes, ou menos, com tumores nesta fase estarão vivos 5 anos após o diagnóstico. Por causa da drenagem via porta, o fígado é o local mais comum de lesões metastáticas. No entanto, o reto não drena através da circulação porta e as metástases dos carcinomas da região anorretal geralmente desviam-se do fígado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

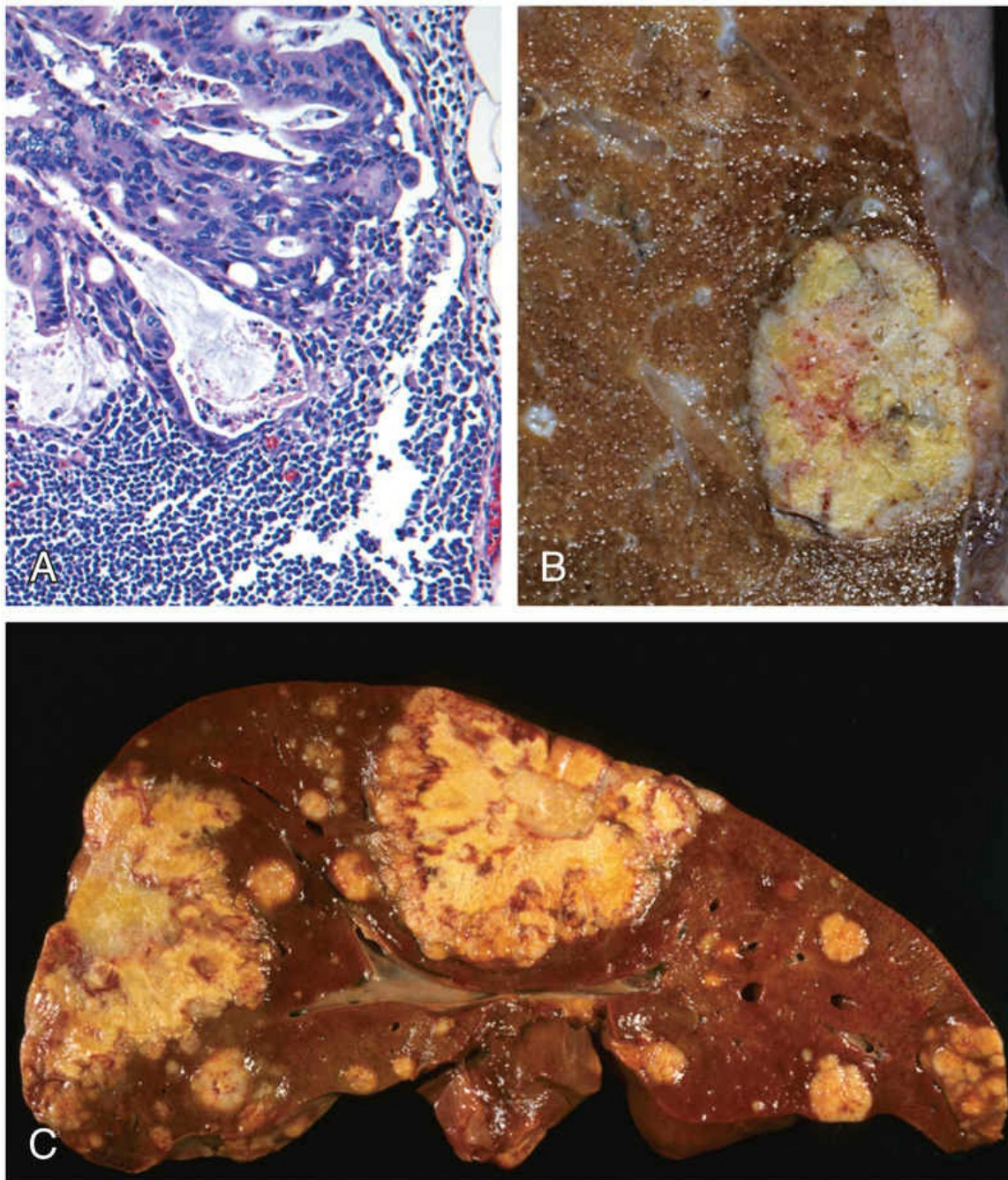



FIGURA 15.40 Carcinoma colorretal metastático. (A) Metástase em linfonodo. Observe as estruturas glandulares dentro do seio subcapsular. (B) Nódulo subpleural solitário de carcinoma colorretal metastático no pulmão. (C) Fígado contendo duas grandes metástases e muitas outras pequenas. Observe a necrose central dentro das metástases.

Independentemente do estágio, no entanto, alguns pacientes com pequeno número de metástases permanecem bem anos após a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ressecção dos nódulos tumorais distantes. Isto é particularmente verdadeiro para as metástases no fígado ou pulmão e enfatiza a heterogeneidade clínica e molecular dos carcinomas colorretais.

Resumo

Pólipos colônicos, adenomas e adenocarcinomas

- *Pólipos intestinais* podem ser classificados como n*ão neoplásicos ou neoplásicos*. Os pólipos não neoplásicos podem ainda ser definidos como *inflamatórios, hamartomatosos ou hiperplásicos*.
- *Pólipos inflamatórios* formam-se como resultado de ciclos crônicos de injúria e regeneração.
- *Pólipos hamartomatosos* ocorrem esporadicamente ou como parte de doenças genéticas. Neste último caso, eles frequentemente estão associados ao aumento do risco de malignidade.
- *Pólipos hiperplásicos* são proliferações epiteliais benignas mais comumente encontradas no cólon esquerdo e reto. Não são de origem reativa, ao contrário dos pólipos hiperplásicos gástricos; não apresentam potencial maligno e devem ser diferenciados de adenomas serrilhados sésseis.
- *Pólipos epiteliais neoplásicos benignos* do cólon são denominados adenomas. A característica principal dessas lesões, que são precursoras dos adenocarcinomas do cólon, é a displasia citológica.
- Em contraste com adenomas tradicionais, os *adenomas serrilhados sésseis,* ou pólipos, não apresentam displasia citológica e compartilham características morfológicas com pólipos hiperplásicos.
- A *polipose adenomatosa familiar (PAF)* e o *câncer colorretal hereditário não poliposo (CCHNP)* são as formas mais comuns de câncer de cólon familiar. A PAF é causada por mutações de APC, e os pacientes geralmente têm mais de 100 adenomas e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desenvolvem câncer de cólon antes dos 30 anos de idade.

- CCHNP é causado por mutações em genes de reparo de erro de pareamento de DNA. Os pacientes com CCHNP apresentam muito menos pólipos e desenvolvem câncer em idade mais avançada do que os pacientes com PAF, mas em idade mais jovem do que os pacientes com câncer de cólon esporádico.
- A grande maioria dos cânceres de cólon são adenocarcinomas. Eles se originam a partir da via APC-β-catenina ou pela via de instabilidade de microssatélites. Os dois fatores prognósticos mais importantes são profundidade da invasão e presença ou ausência de metástases em linfonodos ou a distância para outros órgãos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Apêndice

O apêndice é um divertículo verdadeiro normal do ceco. Como qualquer divertículo, está propenso à inflamação aguda e crônica, e a apendicite aguda é um distúrbio relativamente comum. Outras lesões, como tumores, também podem ocorrer no apêndice, mas são muito menos comuns.

Apendicite aguda

A apendicite aguda é mais comum em adolescentes e adultos jovens, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária. O risco de apendicite é de 7% durante a vida; os homens são ligeiramente mais acometidos do que as mulheres. Apesar da prevalência da apendicite aguda, o diagnóstico pode ser difícil de confirmar no pré-operatório, e a condição pode ser confundida com linfadenite mesentérica, salpingite aguda, gravidez ectópica, *mittelschmerz* (dor associada à ovulação) e diverticulite de Meckel.

Patogenia

Acredita-se que a apendicite aguda seja iniciada por aumentos progressivos da pressão intraluminal, que comprometem o fluxo venoso. Em 50 a 80% dos casos, a apendicite aguda está associada à obstrução luminal evidente, geralmente por uma massa de fezes pequena, semelhante a uma pedra, ou *fecalito*, ou, menos comumente, um cálculo biliar, tumor ou massa de vermes. A lesão isquêmica e estase do conteúdo luminal, que favorecem a proliferação bacteriana, desencadeiam respostas inflamatórias que incluem edema do tecido e infiltração neutrofílica do lúmen, parede muscular e tecidos moles periapendiceais.

Morfologia

Na apendicite aguda inicial, os vasos subserosos estão congestos e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

um modesto infiltrado perivascular neutrofílico está presente dentro de todas as camadas da parede. A reação inflamatória transforma a serosa normal, brilhante, em uma superfície eritematosa, de aparência granular. Embora neutrófilos da mucosa e ulceração superficial focal frequentemente estejam presentes, esses achados não são específicos e o diagnóstico de apendicite aguda requer infiltração neutrofílica da muscular própria. Em casos mais graves, abscessos focais podem se formar dentro da parede **(apendicite supurativa aguda)** e podem até evoluir para grandes áreas de ulceração hemorrágica e necrose gangrenosa que se estendem para a serosa, e muitas vezes são seguidas por ruptura e peritonite supurativa.

Características Clínicas

Normalmente, a apendicite aguda inicial causa dor periumbilical que depois localiza-se no quadrante inferior direito, acompanhada por vômitos, náuseas, febre baixa e discreto aumento na contagem de leucócitos periféricos. Um achado físico clássico é o *sinal de McBurney*, sensibilidade profunda observada em um local a dois terços da distância do umbigo até a espinha ilíaca anterossuperior direita (ponto de McBurney). Esses sinais e sintomas, no entanto, muitas vezes são ausentes, o que gera dificuldade para o diagnóstico clínico.

Tumores do apêndice

O tumor mais comum do apêndice é o *carcinoide*, ou tumor neuroendócrino bem diferenciado. Geralmente, é descoberto incidentalmente, no momento da cirurgia ou no exame de um apêndice ressecado. Essa neoplasia envolve mais frequentemente a extremidade distal do apêndice, onde ocorre uma tumefação bulbar sólida de até 2 a 3 cm de diâmetro. Embora a extensão intramural e transmural possa ser evidente, as metástases para linfonodos são pouco frequentes e a disseminação à distância é excepcionalmente rara. *Adenomas* tradicionais ou *adenocarcinomas não produtores de mucina* também ocorrem no apêndice e podem causar obstrução e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

alargamento que mimetizam as alterações da apendicite aguda. *Mucocele*, um apêndice dilatado e preenchido por mucina, pode simplesmente resultar de um apêndice obstruído que contém mucina espessada ou pode ser consequência de um *cistoadenoma mucinoso* ou *cistoadenocarcinoma mucinoso*. Neste último caso, a invasão através da parede do apêndice pode causar semeadura e propagação intraperitoneal. Nas mulheres, os implantes peritoneais resultantes podem ser confundidos com tumores ovarianos mucinosos. Nos casos mais avançados, o abdome fica preenchido com mucina semissólida firme, condição esta denominada *pseudomixoma peritoneal*. Essa doença intraperitoneal disseminada pode ser mantida controlada durante anos, por meio de repetidas ressecções, mas na maioria dos casos é, por fim, fatal.

Resumo

Apêndice

- A apendicite aguda é mais comum em crianças e adolescentes. Acredita-se que seja iniciada pelo aumento da pressão intraluminal decorrente de obstrução do lúmen do apêndice, o que compromete o fluxo venoso.
- O tumor mais comum do apêndice é o *carcinoide* ou *tumor neuroendócrino bem diferenciado*; é mais frequentemente descoberto incidentalmente e é quase sempre benigno.
- A apresentação clínica do adenocarcinoma do apêndice pode ser indistinguível daquela da apendicite aguda, embora a primeira tenda a se apresentar em pacientes idosos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Cavidade Bucal

Hennessey PT, Westra WH, Califano JA. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. *J Dent Res*. 2009;88:300. [Uma discussão sobre os cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV.]

Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:9. [Uma discussão sobre a biologia molecular do câncer de cabeça e pescoço.]

Leivo I. Insights into a complex group of neoplastic disease: advances in histopathologic classification and molecular pathology of salivary gland cancer. *Acta Oncol*. 2006;45:662. [Uma boa revisão do espectro histológico dos tumores das glândulas salivares.]

Esôfago

Abonia JP, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: rapidly advancing insights. *Annu Rev Med*. 2012;63:421–434. [Uma revisão abrangente sobre a esofagite eosinofílica.]

Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet*. 2014;383:83–93. [Uma discussão clinicamente focada sobre acalasia.]

Clave P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:259–270. [Uma breve revisão sobre o manejo da disfagia.]

McDonald SAC, Graham TA, Lavery DL, et al. The Barrett ′ s gland in phenotype space. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2015;1:41–54. [Uma discussão detalhada sobre esôfago e metaplasia de Barrett.]

Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2014;371:836–845. [Uma revisão clinicamente orientada do esôfago Barrett.]

Estômago

Lin JT. Screening of gastric cancer: who, when, and how. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:135–138. [Uma discussão sobre indicações e eficácia de detecção do câncer gástrico.]

Shaib YH, Rugge M, Graham DY, et al. Management of gastric polyps: an endoscopy-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1374–1384. [Uma discussão sobre pólipos gástricos e seu tratamento.]

Wroblewski LE, Peek Jr RM. *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis: mechanisms. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42:285–298. [Uma revisão abrangente do câncer gástrico associado à gastrite.]

Obstrução Intestinal

Schappi MG, Staiano A, Milla PJ, et al. A practical guide for the diagnosis of primary enteric nervous system disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:677–686. [Uma revisão clinicamente orientada da dismotilidade.]

Diarreia

Barzilay EJ, Schaad N, Magloire R, et al. Cholera surveillance during the Haiti epidemic – the

******ebook converter DEMO Watermarks*******

first 2 years. *N Engl J Med*. 2013;368:599–609. [Uma revisão da epidemia de cólera no Haiti.]

Camilleri M. Intestinal secretory mechanisms in irritable bowel syndrome – diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:1051–1057: quis e61-e62. [Uma discussão sobre defeitos de secreção em pacientes com síndrome do intestino irritável.]

Ludvigsson JF, Green PH. The missing environmental factor in celiac disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1341–1343. [Uma revisão da patogenia da doença celíaca.]

van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407–415. [A primeira série que mostra a eficácia do transplante microbiano fecal para infecção recorrente de C. difficile.]

Diverticulite Sigmoide

Mosadeghi S, Bhuket T, Stollman N. Diverticular disease: evolving concepts in classification, presentation, and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:50–55. [Uma revisão da diverticulite e abordagens para o seu tratamento.]

Doença Inflamatória Intestinal

Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012;491:119–124. [Uma revisão abrangente de polimorfismos ligados à doença inflamatória intestinal e sua relação com a defesa imune.]

Rogler G. Chronic ulcerative colitis and colorectal cancer. *Cancer Lett*. 2014;345:235–241. [Uma revisão do câncer associado à colite.]

Pólipos do Colo do Intestino e Doenças Neoplásicas

Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383:1490–1502. [Uma revisão clinicamente orientada do câncer colorretal.]

Corley DA, Levin TR. Doubeni CA: Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370:2541. [Um estudo sobre a detecção de adenoma e a relação com risco de câncer.]

Apêndice

Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician*. 2008;77:971. [Abordagem orientada clinicamente para o abdome agudo.]

Deschamps L, Couvelard A. Endocrine tumors of the appendix: a pathologic review. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:871. [Revisão focada na patologia de tumores carcinoides do apêndice.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 16

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Fígado e Vesícula Biliar

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Fígado e Ductos Biliares

O fígado adulto normal pesa entre 1.400 e 1.600 g e tem um suprimento sanguíneo duplo, com a veia porta fornecendo 60% a 70% do fluxo sanguíneo hepático e a artéria hepática fornecendo os 30% a 40% restantes. A veia porta e a artéria hepática entram no fígado através do *hilo* ou *porta hepatis (porta do fígado)*. No interior do fígado, os ramos das veias portais, as artérias hepáticas e os ductos biliares seguem paralelamente dentro dos *tratos portais*, ramificando-se, de forma variada, em até 10 a 12 ordens de ramos.

A terminologia mais comum usada para descrever a microarquitetura hepática baseia-se no modelo lobular (Fig. 16.1), que divide o fígado em lóbulos de 1 a 2 mm de diâmetro que estão centrados em um afluente terminal da veia hepática e que são demarcados por tratos portais em sua periferia. Estes lóbulos são, muitas vezes, desenhados como estruturas hexagonais, embora, nos seres humanos, as formas sejam muito mais variáveis; no entanto, é uma simplificação útil. Um segundo modelo divide o fígado em ácinos triangulares (Fig. 16.1) com base na posição dos hepatócitos em relação ao seu suprimento sanguíneo. Os hepatócitos vizinhos à veia hepática terminal são chamados *centrolobulares*; aqueles próximos ao trato portal são *periportais*. **A divisão do parênquima lobular em zonas é um conceito importante, pois cada zona difere em relação às suas atividades metabólicas e à sua suscetibilidade a certas formas de lesão hepática.**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

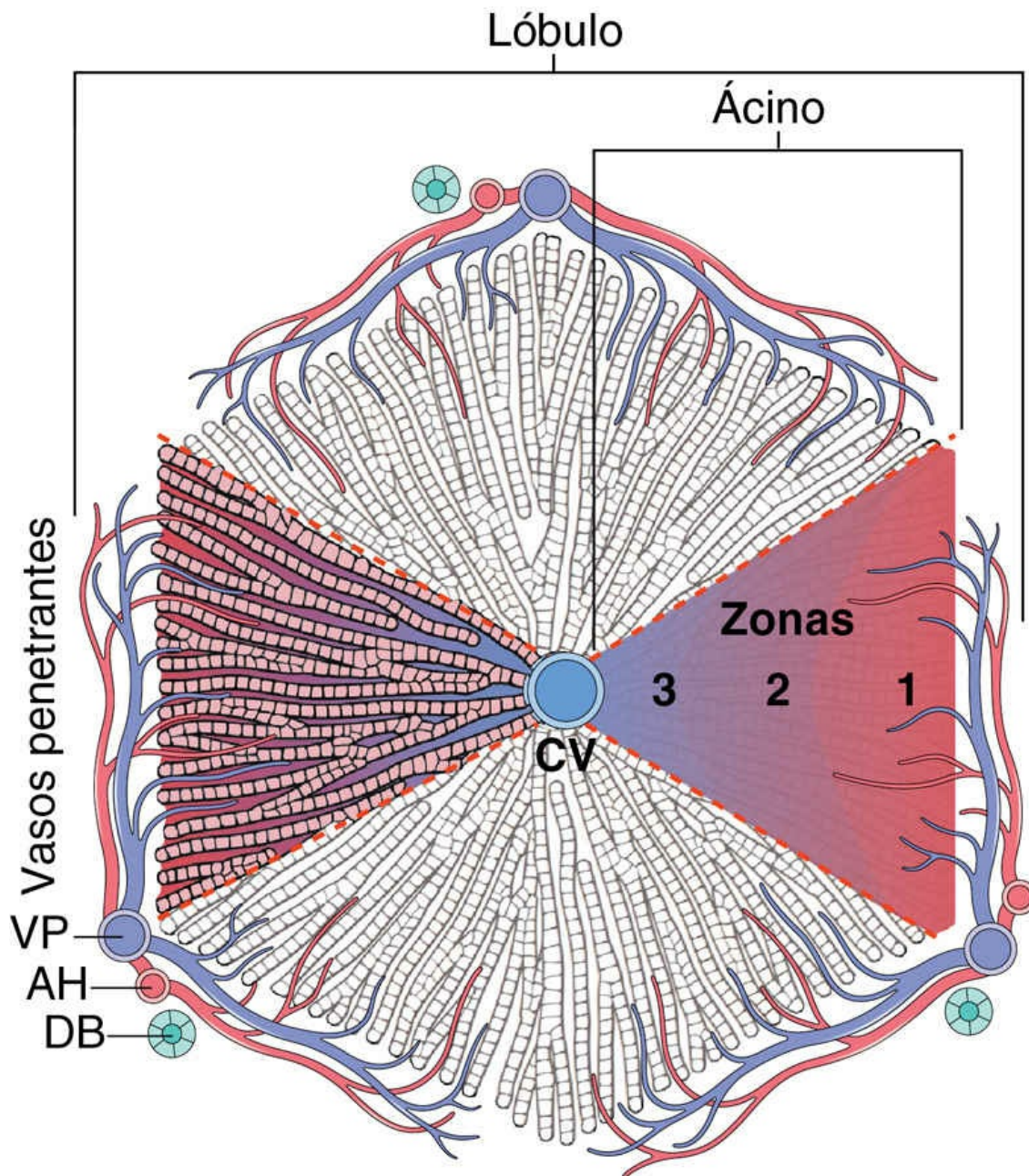



FIGURA 16.1 Representação da anatomia do fígado. No modelo lobular, a veia hepática terminal está no centro de um "lóbulo", enquanto os tratos portais são periféricos. Os patologistas muitas vezes se referem às regiões do parênquima como "periportal e centrolobular". No modelo acinar, com base no fluxo sanguíneo, três zonas podem ser definidas, sendo a zona 1 a mais próxima do suprimento sanguíneo e a zona 3, a mais afastada. *DB*, ducto biliar; *VC*, veia hepática central; *AH*, artéria hepática; *TP*, tratos portais.

Dentro do lóbulo, os hepatócitos são organizados em lâminas ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

“placas” anastomosantes que se estendem desde os tratos portais até as veias hepáticas terminais. Entre as placas trabeculares dos hepatócitos estão os *sinusoides* vasculares. O sangue atravessa os sinusoides e passa para as veias hepáticas terminais através de numerosos orifícios na parede da veia. Os hepatócitos são, assim, banhados por sangue venoso portal bem misturado de um lado e por sangue arterial hepático no outro. Os sinusoides são revestidos por um endotélio fenestrado que se sobrepõe a um espaço perissinusoidal (o *espaço de Disse*), no qual abundantes microvilos de hepatócitos se projetam. Anexados à face luminal dos sinusoides estão dispersas as *células de Kupffer*, macrófagos especializados em tecidos maduros e que surgem no início da embriogênese. Outro tipo de célula especializada, a *célula estrelada hepática* (também denominada célula de Ito), é encontrada no espaço de Disse e tem papel no armazenamento de vitamina A. Entre os hepatócitos adjacentes estão os *canalículos biliares*, canais de 1 a 2 μm de diâmetro que são formados por sulcos nas membranas plasmáticas de hepatócitos contíguos e estão separadas do espaço vascular por junções oclusivas. Esses canais drenam, sucessivamente, para os *canais de Hering* intralobulares, *ductos biliares* periportais e, por fim, nos *ductos biliares terminais* dentro dos tratos portais.

Aspectos gerais da doença hepática

As principais doenças primárias do fígado são hepatite viral, doença hepática alcoólica, doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) e carcinoma hepatocelular (CHC). O fígado também costuma ser lesionado, de forma secundária, em uma variedade de distúrbios comuns, como doenças cardíacas, câncer disseminado e infecções extra-hepáticas. A reserva funcional do fígado mascara o impacto clínico da lesão hepática discreta, mas a doença hepática difusa grave tem, muitas vezes, consequências que ameaçam a vida.

Com a rara exceção da insuficiência hepática fulminante, a doença hepática é um processo insidioso em que os sinais e sintomas da descompensação hepática aparecem semanas, meses, ou mesmo anos após o início da lesão. A lesão hepática pode ser imperceptível para o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

paciente e pode se manifestar apenas por anormalidades em exames laboratoriais (Tabela 16.1). A lesão e a cicatrização hepática também podem ser subclínicas. Por isso, indivíduos com anormalidades hepáticas que são encaminhados a hepatologistas apresentam, com maior frequência, doença hepática crônica.

Tabela 16.1

Avaliação Laboratorial da Doença Hepática

Categoria do Teste	Medição Sanguínea[*]
Integridade dos hepatócitos	Enzimas hepatocelulares citosólicas[†] *Aspartato aminotransferase sérica* (AST) *Alanina aminotransferase sérica* (ALT) Lactato desidrogenase sérica (LDH)
Função excretora biliar	Substâncias normalmente secretadas na bile[†] *Bilirrubina sérica* *Total*: não conjugada e conjugada *Direta*: apenas conjugada Bilirrubina na urina Ácidos biliares séricos Enzimas da membrana plasmática (decorrentes de lesão do canalículo biliar)[†] *Fosfatase alcalina sérica* *γ-glutamil transpeptidase sérica* (GGT)
Função dos hepatócitos	Proteínas secretadas no sangue* *Albumina sérica*[‡] *Tempo de protrombina* (PT)[†] *Tempo de tromboplastina parcial* (PTT)[†] Metabolismo dos hepatócitos Amônia sérica[†] Teste respiratório com aminopirina (desmetilação hepática)[‡]

*Os testes mais utilizados estão em *itálico*; [†]uma elevação sugere doença hepática; [‡]uma diminuição sugere doença hepática.

[*] *Nota da Revisão Científica*: Os fatores de coagulação como fibrinogênio, protrombina, fatores V, VII, IX e X são secretados no sangue, e avaliados pelos testes PT e PTT.

Mecanismos de Lesão e Reparo

Os hepatócitos lesionados podem apresentar várias alterações potencialmente reversíveis, como acúmulo de gordura e bilirrubina (colestase); quando a lesão não é reversível, os hepatócitos morrem por necrose ou apoptose. A necrose (Fig. 16.2) é comumente observada após lesão hepática causada por hipóxia e isquemia. A morte celular apoptótica (Fig. 16.3) predomina nas hepatites virais, autoimunes e induzidas por medicamentos e toxinas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

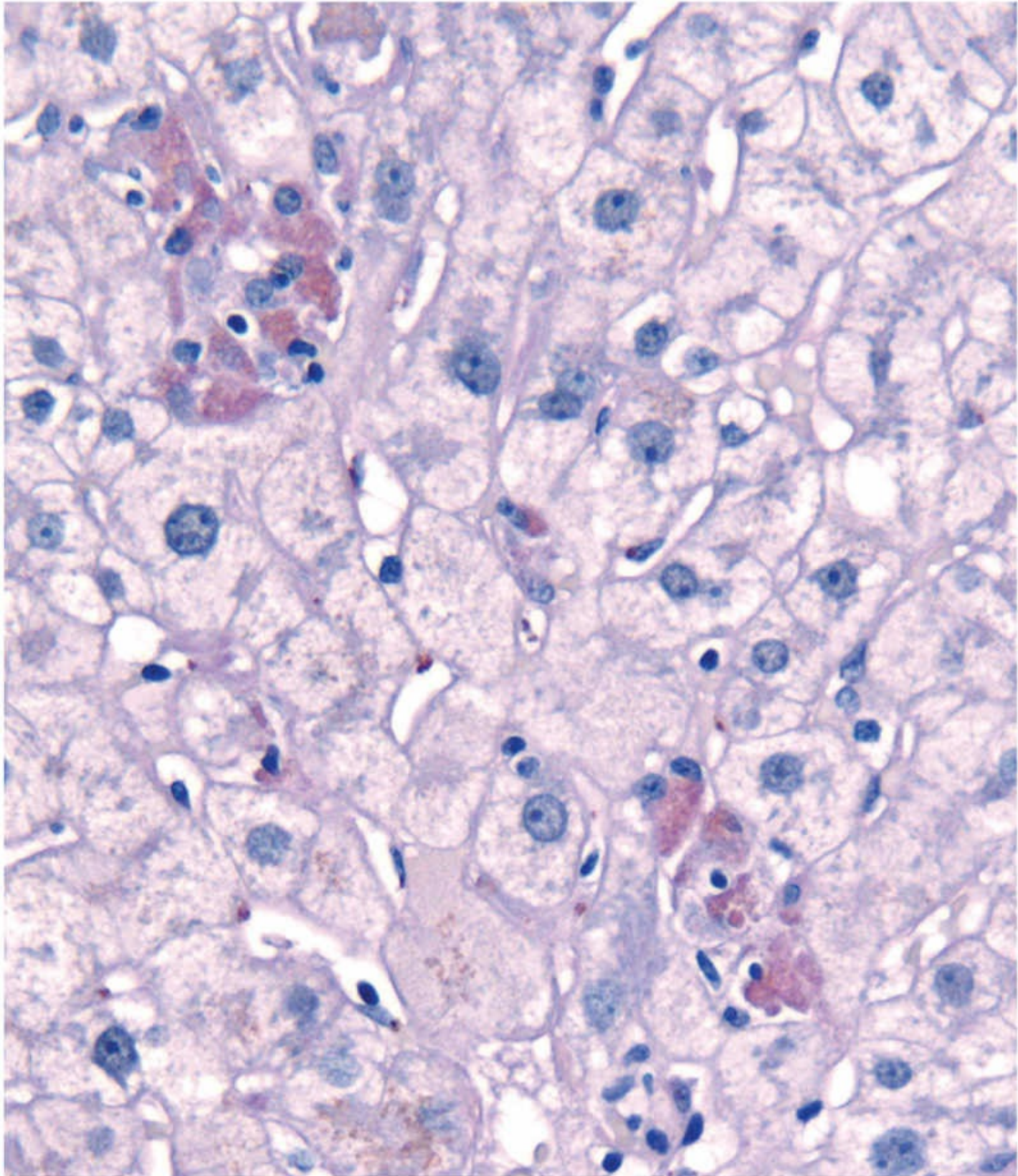



FIGURA 16.2 Necrose de hepatócitos. Neste corte histológico com a coloração PAS-D de um paciente com hepatite B aguda, observam-se aglomerados de hepatócitos, com citoplasma eosinofílico, que indicam focos de hepatócitos que sofreram necrose. *PAS-D*, coloração do ácido periódico de Schiff após a digestão por diastase.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

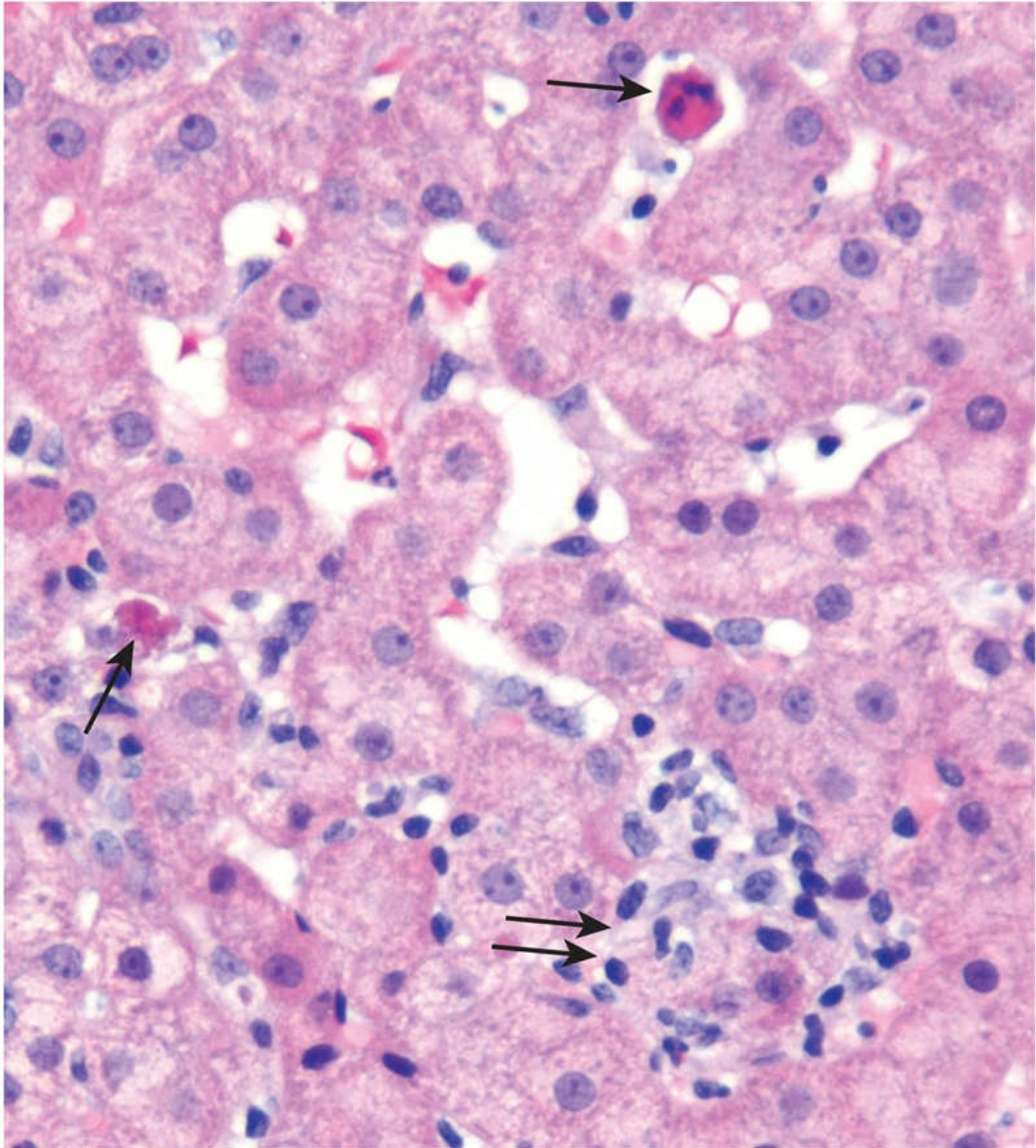



FIGURA 16.3 Apoptose de hepatócitos. Este corte histológico de um paciente com hepatite lobular decorrente de hepatite C crônica mostra hepatócitos apoptóticos dispersos ("corpos acidófilos", *setas simples*) e um infiltrado inflamatório irregular (*setas duplas*).

A morte generalizada de hepatócitos pode resultar na *necrose confluente*. Isso pode ser visto em lesões isquêmicas ou tóxicas agudas ou na hepatite viral crônica ou autoimune grave. A necrose confluente começa como uma zona de perda de hepatócitos em torno da veia central. Com o aumento da gravidade, a "necrose em ponte" une as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

veias centrais e tratos portais ou tratos portais adjacentes.

A regeneração de hepatócitos perdidos ocorre, principalmente, por replicação mitótica dos hepatócitos adjacentes aos que morreram. Em formas mais graves de lesão hepática aguda, as células-tronco hepáticas localizadas em um nicho próximo ao canal de Hering também podem começar a se dividir, mas a contribuição das células-tronco para o reabastecimento de hepatócitos no quadro de lesão aguda do fígado permanece pouco conhecida. Nas doenças hepáticas crônicas de longa duração, entretanto, há evidências claras de que a proliferação e a diferenciação de células-tronco contribuem significativamente para a restauração do parênquima, provavelmente após a senescência replicativa dos hepatócitos preexistentes. A progênie diferenciada dessas células-tronco de tecido produz estruturas semelhantes a ductos, chamadas *reações ductulares*, um marcador morfológico da regeneração hepática mediada por células-tronco.

Pode haver formação de cicatrizes após lesões agudas muito extensas, mas esse processo ocorre com mais frequência como uma reação a lesões crônicas. O principal tipo de célula envolvido na formação de cicatrizes é a célula estrelada hepática perissinusoidal. Após lesões hepáticas, as células estreladas podem ser ativadas e convertidas em miofibroblastos altamente fibrogênicos, que produzem a cicatriz fibrosa. A ativação das células estreladas envolve interações complexas entre as células de Kupffer, hepatócitos e células inflamatórias. Quando há uma lesão grave que cause a morte de um grande número de hepatócitos e a perda das células hepáticas, pode haver colapso da reticulina subjacente, impedindo a regeneração ordenada de hepatócitos. Nesses casos, há ativação de células estreladas, e as áreas de perda de células hepáticas são substituídas por septos fibrosos. Com o tempo, esses septos fibrosos envolvem os hepatócitos sobreviventes e regenerativos nos estágios terminais da doença hepática crônica – muitas de suas formas são descritas como *cirrose*.

Inflamação e reações imunológicas estão envolvidas em muitas formas de doenças hepáticas. A inflamação sistêmica altera as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

atividades metabólicas e biossintéticas do fígado, levando a um aumento da secreção de reagentes de fase aguda, como a proteína C reativa, proteína amiloide A sérica (um precursor de algumas formas de proteína amiloide) e hepcidina, um regulador fundamental do metabolismo do ferro (Cap. 12). Como será discutido mais adiante, as células imunes adaptativas desempenham papel crucial na hepatite viral, sendo os linfócitos T CD4+ e CD8+ particularmente importantes na erradicação de hepatócitos infectados por vírus e, nas doenças crônicas, lesões hepáticas.

Insuficiência Hepática

A consequência clínica mais grave da doença hepática é a insuficiência hepática. Ela ocorre principalmente em três contextos clínicos: insuficiência hepática aguda, crônica e crônica agudizada.

Insuficiência Hepática Aguda

A insuficiência hepática aguda é definida como uma doença hepática que produz encefalopatia hepática no prazo de 6 meses após o diagnóstico inicial. A condição é conhecida como *insuficiência hepática fulminante* quando a encefalopatia se desenvolve dentro de 2 semanas após o início da icterícia, e como *insuficiência hepática subfulminante* quando a encefalopatia se desenvolve dentro de 3 meses. Nos Estados Unidos, a ingestão acidental ou deliberada de paracetamol (*syn.* acetominofeno) representa quase 50% dos casos de insuficiência hepática aguda, enquanto a hepatite autoimune, outros medicamentos, toxinas e infecções agudas por hepatite A e B representam o restante dos casos. Na Ásia, as hepatites B e E agudas predominam como causas de insuficiência hepática aguda.

Morfologia

A síndrome clínica de insuficiência hepática aguda é refletida anatômica e histologicamente como **necrose hepática maciça**. O fígado torna-se pequeno e retraído devido à perda de parênquima

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(Fig. 16.4A). Microscopicamente, há grandes zonas de destruição cercando ilhas ocasionais de hepatócitos regenerativos (Fig. 16.4B). As cicatrizes estão, em geral, ausentes devido à natureza aguda do processo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

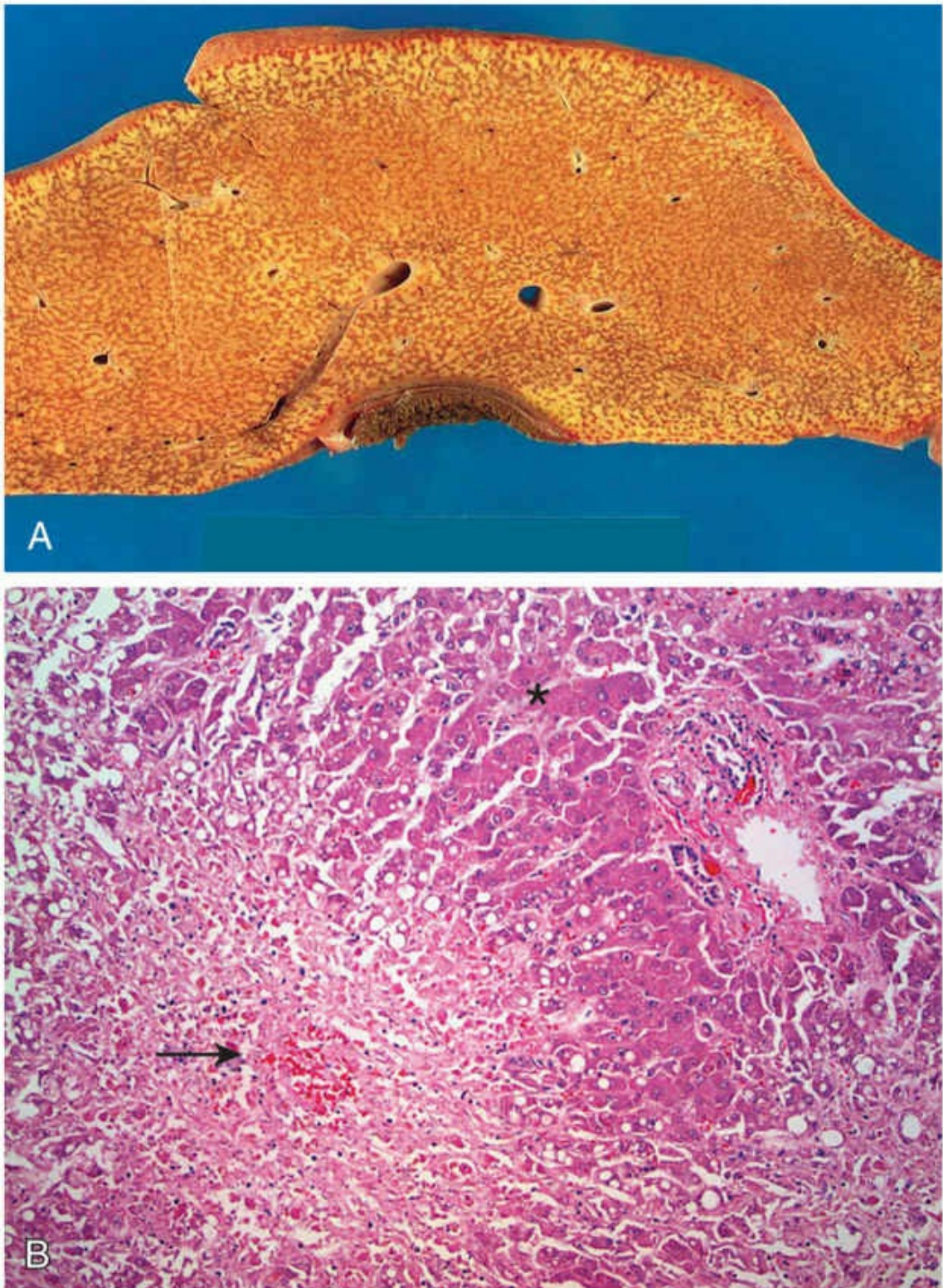



FIGURA 16.4 Necrose hepática maciça. (A) O fígado é pequeno (700 g), impregnado pela bile, friável e congesto. (B) Necrose hepatocelular causada por superdosagem de acetaminofeno. Observa-se uma necrose confluente na região perivenular (zona 3,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

seta). Há pouca inflamação. O tecido normal residual é indicado pelo *asterisco*. (Cortesia do Dr. Matthew Yeh, Universidade de Washington, Seattle, Washington.)

Características Clínicas

A insuficiência hepática manifesta-se com náuseas, vômitos, icterícia e fadiga, que são seguidas pelo início da encefalopatia potencialmente fatal, defeitos de coagulação e hipertensão portal associada à ascite. Tipicamente, os níveis de transaminases séricas estão elevados aos milhares. O fígado encontra-se, inicialmente, aumentado por inchaço e edema relacionados com a inflamação, mas, como o parênquima é destruído, o fígado retrai drasticamente. Com o tempo, conforme os hepatócitos são perdidos, os valores de transaminases séricas se regularizam e depois declinam rapidamente à medida que sua fonte desaparece. O agravamento da icterícia, coagulopatia e encefalopatia desenvolvem-se; com a progressão sem interrupção, o resultado final é a falência múltipla de órgãos e, sem transplante, a morte. As manifestações de insuficiência hepática aguda incluem o seguinte:

- *Icterícia e icterus* (coloração amarela da pele e da esclera, respectivamente) devido à retenção de bilirrubina e *colestase* por retenção sistêmica não apenas de bilirrubina, mas também outros solutos eliminados na bile.
- A *encefalopatia hepática* abrange um espectro de distúrbios na consciência que vão desde anormalidades comportamentais sutis, confusão e estupor, até o coma e a morte. A encefalopatia pode se desenvolver ao longo de dias, semanas ou alguns meses após a lesão aguda. Sinais neurológicos flutuantes, incluindo rigidez, hiper-reflexia e *asterixis*, podem se desenvolver. Asterixis refere-se a um movimento de extensão-flexão rápido e não rítmico da cabeça e extremidades, melhor visto como um "bater" das mãos quando os braços são mantidos em extensão com os punhos em dorsiflexão. Níveis elevados de amônia no sangue e no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sistema nervoso central correlacionam-se com função neuronal debilitada e edema cerebral.

- *Coagulopatia*. O fígado é a fonte de uma série de fatores de coagulação que diminuem diante da insuficiência hepática, levando facilmente a hematomas e hemorragias. Paradoxalmente, a *coagulação intravascular disseminada* (Cap. 12) também pode ocorrer devido à incapacidade de o fígado danificado remover fatores de coagulação ativados.
- A *hipertensão portal* surge quando há fluxo diminuído através do sistema venoso portal, o que pode ocorrer por obstrução no nível pré-hepático, intra-hepático ou pós-hepático. Embora possa ocorrer na insuficiência hepática aguda, a hipertensão portal é mais comumente observada com insuficiência hepática crônica e será discutida posteriormente. Na insuficiência hepática aguda, a obstrução geralmente é intra-hepática e as principais consequências clínicas são *ascite* e *encefalopatia hepática*. Na doença hepática crônica, a hipertensão portal se desenvolve ao longo de meses a anos, e seus efeitos são mais complexos e generalizados (ver mais adiante).
- A *síndrome hepatorrenal* é uma forma de insuficiência renal que ocorre em indivíduos com insuficiência hepática nos quais não há causas morfológicas ou funcionais intrínsecas para disfunção renal. Retenção de sódio, comprometimento da excreção de água livre e diminuição da perfusão renal e da taxa de filtração glomerular são as principais anormalidades funcionais renais. Há diminuição da pressão de perfusão renal em virtude de vasodilatação sistêmica, ativação do sistema nervoso simpático renal e vasoconstrição das arteríolas aferentes renais e aumento da ativação do eixo renina-angiotensina, causando vasoconstrição que diminui ainda mais a filtração glomerular. O início da síndrome se dá com diminuição da produção de urina e elevação dos níveis de nitrogênio ureico e creatinina no sangue.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Insuficiência Hepática Crônica e Cirrose

A cirrose é a mudança morfológica mais frequentemente associada à doença hepática crônica; refere-se à transformação difusa do fígado em nódulos parenquimatosos regenerativos, cercados por faixas fibrosas (Fig. 16.5). As principais causas de insuficiência hepática crônica em todo o mundo incluem hepatite B crônica, hepatite C crônica, doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) e doença hepática alcoólica. Embora a cirrose seja uma característica comum de uma série de doenças hepáticas crônicas, ela não é uma entidade específica, e é importante reconhecer que nem toda doença hepática crônica termina em cirrose e nem toda cirrose leva à doença hepática em estágio final. Por exemplo, as doenças crônicas do trato biliar muitas vezes não dão origem à cirrose, mesmo em seu estágio final, enquanto os pacientes com hepatite autoimune tratada ou hepatite C curada podem ter função hepática adequada na cirrose. Mesmo em doenças que provavelmente dão origem à cirrose, como hepatite viral não tratada, doença hepática alcoólica, NAFLD e doenças metabólicas, a morfologia e a fisiopatologia da cirrose, em cada uma, podem ser diferentes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 16.5 Cirrose resultante de hepatite viral crônica. Observe as cicatrizes largas que separam os nódulos regenerativos salientes sobre a superfície do fígado.

Morfologia

A insuficiência hepática na doença hepática **crônica** é mais frequentemente associada à cirrose, que é marcada pela transformação difusa de todo o fígado em **nódulos parenquimatosos regenerativos cercados por faixas fibrosas.** A natureza nodular do processo fica facilmente evidente tanto macroscópica (Fig. 16.5) quanto microscopicamente (Fig. 16.6A). O tamanho dos nódulos, o padrão de cicatrização (união dos tratos portais entre si *versus* a união de tratos portais às veias centrais), o grau de perda parenquimatosa e a frequência de trombose vascular (particularmente da veia porta) variam entre as doenças e até, em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

alguns casos, entre indivíduos com a mesma doença.

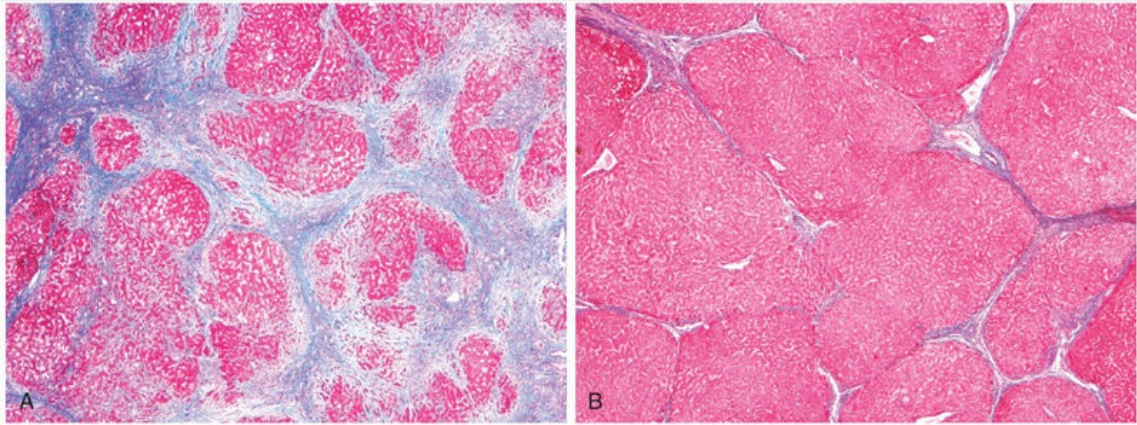



FIGURA 16.6 Cirrose alcoólica em um etilista ativo (A) e após um longo período de abstinência (B). *A*. Faixas expessas de colágeno separam os nódulos cirróticos arredondados. *B*. Após 1 ano de abstinência, a maior parte das cicatrizes desapareceu (coloração de tricrômico de Masson). (Cortesia dos Drs. Hongfa Zhu e Isabel Fiel, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York.)

Conforme mencionado anteriormente, a ativação e a diferenciação das células-tronco dão origem a estruturas semelhantes a ductos, as chamadas reações ductulares**. Na doença hepática crônica, as reações ductulares aumentam com a progressão da doença e, em geral, estão mais proeminentes na cirrose.** As reações ductulares podem incitar algumas das cicatrizes nas doenças hepáticas crônicas e, portanto, ter efeito negativo sobre a doença progressiva do fígado.

A regressão da fibrose e até mesmo da cirrose completamente estabelecida pode ocorrer após a remissão ou cura da doença. As cicatrizes tornam-se mais finas, mais densamente compactadas e, por fim, começam a se fragmentar (Fig. 16.6B). À medida que os septos fibrosos se rompem, os nódulos adjacentes do parênquima regenerativo se aglutinam em ilhas maiores. Todos os fígados cirróticos revelam elementos de progressão e regressão, sendo o equilíbrio ditado pela gravidade e persistência da doença subjacente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

Cerca de 40% dos indivíduos com cirrose são assintomáticos até os estágios mais avançados da doença. Mesmo em estágios terminais, eles apresentam manifestações clínicas não específicas, como anorexia, perda de peso, fraqueza e, com o tempo, sinais e sintomas de insuficiência hepática, discutidos anteriormente. A icterícia, a encefalopatia e a coagulopatia podem resultar de doença hepática crônica, do mesmo modo que na insuficiência hepática aguda. No entanto, existem algumas características adicionais significativas:

- A icterícia grave crônica pode levar ao *prurido* (coceira), cuja intensidade pode ser tão profunda que os pacientes arranham sua pele, trazendo o risco de repetidos episódios de infecção potencialmente fatal. Em alguns pacientes, o prurido grave é a principal indicação para o transplante de fígado. O prurido também é frequentemente observado em outros distúrbios associados à colestase, sugerindo que ele está relacionado, de alguma forma, ao acúmulo de sais biliares no organismo, mas sua patogenia precisa é desconhecida.
- A *hipertensão portal* é mais frequente e se manifesta de maneira mais complexa na insuficiência hepática crônica do que na insuficiência hepática aguda (Fig. 16.7). Os desvios (*shunts*) portossistêmicos se desenvolvem quando o fluxo sanguíneo é revertido da circulação portal para a sistêmica. Esses desvios são produzidos principalmente por dilatação de vasos colaterais. Mais notavelmente, se desenvolvem desvios venosos sempre que a circulação sistêmica e a portal compartilham leitos capilares comuns, sendo as mais clinicamente significativas as *varizes gastroesofágicas*, que aparecem em cerca de 40% dos indivíduos com doença hepática em estágio avançado. Isso, muitas vezes, causa hematêmese maciça e frequentemente fatal, particularmente quando existe uma coagulopatia associada. A hipertensão portal ocorre frequentemente e pode levar a *esplenomegalia* congestiva, o que pode diminuir a contagem de plaquetas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

devido ao sequestro desses elementos na polpa vermelha expandida.

- A *hiperestrogenemia* causada por distúrbios do metabolismo de estrogênio em pacientes do gênero masculino com insuficiência hepática crônica pode dar origem a *eritema palmar* (um reflexo da vasodilatação local) e a *aranhas vasculares* (*spider angiomas*) na pele. Tal hiperestrogenemia masculina também leva ao *hipogonadismo* e à *ginecomastia*. O hipogonadismo também pode ocorrer em mulheres devido à perturbação do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise.
- A maioria das doenças hepáticas crônicas predispõe ao desenvolvimento de *carcinoma hepatocelular* (CHC, discutido posteriormente).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

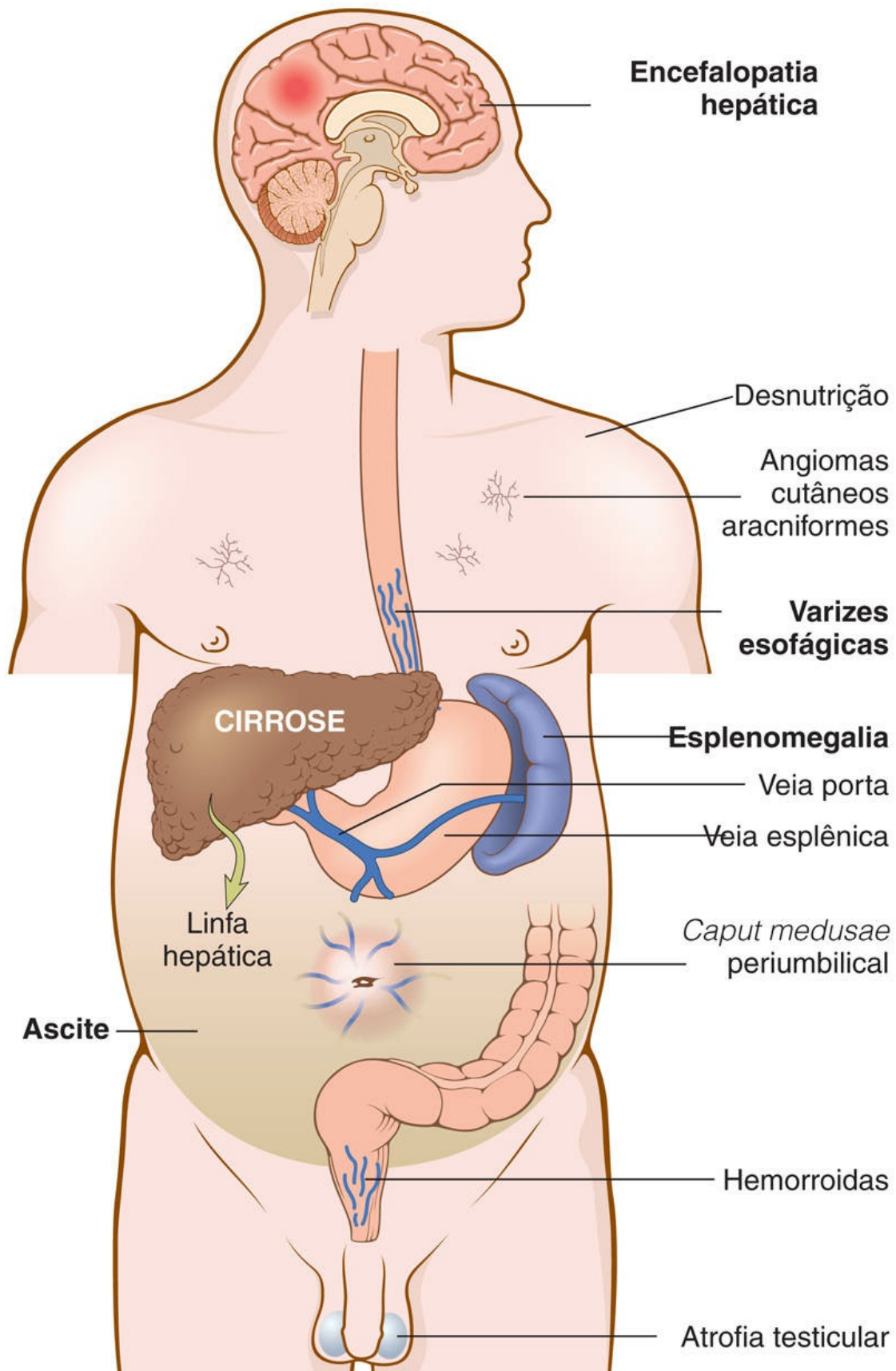



FIGURA 16.7 Principais consequências clínicas da hipertensão portal no quadro de cirrose, em homens. Nas mulheres, a oligomenorreia, a amenorreia e a esterilidade ocorrem muitas vezes como consequência do hipogonadismo. Achados clinicamente significativos estão destacados em **negrito**.

O curso e a gravidade da doença hepática crônica com cirrose variam amplamente de paciente para paciente. Mesmo nas circunstâncias em que a cirrose regride após a remissão ou a cura da doença, a hipertensão portal pode persistir devido à presença de desvios irreversíveis. As causas da morte são insuficiência hepática (como na doença hepática aguda) e CHC. Os achados clínicos e laboratoriais são os principais critérios utilizados para avaliar o prognóstico e a progressão da doença. Em alguns centros, medem-se as pressões de oclusão da veia porta para avaliar o grau de obstrução vascular. Os achados da biópsia hepática correlacionam-se com a presença e a gravidade da hipertensão portal. Por exemplo, há pouca probabilidade de que amostras com septos fibrosos finos e grandes ilhas de parênquima regenerado estejam associadas à hipertensão portal, enquanto faixas amplas de fibrose e perda de parênquima predizem o desenvolvimento de hipertensão portal e doença hepática em estágio final.

Insuficiência Hepática Crônica Agudizada

Alguns indivíduos, após anos de doença crônica estável e compensada, de repente, desenvolvem sinais de insuficiência hepática aguda. Em tais pacientes, muitas vezes há cirrose estabelecida com desvio vascular extenso ou grandes volumes de parênquima hepático funcional com um suprimento vascular limítrofe, ambos os quais deixam o fígado vulnerável a insultos sobrepostos e potencialmente letais. A mortalidade, em curto prazo, de pacientes com esta forma de insuficiência hepática é de cerca de 50%.

Os insultos hepáticos que causam descompensação súbita de pacientes com doença hepática crônica incluem: superinfecção por hepatite D em pacientes com hepatite B crônica; surgimento de resistência à terapia medicamentosa naqueles com hepatite viral;
******ebook converter DEMO Watermarks*******

desenvolvimento de colangite bacteriana ascendente em pacientes com colangite esclerosante primária; ou substituição do parênquima hepático por carcinoma primário ou metastático. Em outros casos, a causa pode ser um distúrbio sistêmico, como sepse, insuficiência cardíaca aguda ou uma lesão tóxica sobreposta que leva um paciente cirrótico bem compensado a desenvolver insuficiência hepática.

 Resumo

Insuficiência hepática

- A insuficiência hepática pode ocorrer após lesão aguda ou lesão crônica, ou pode ocorrer como um insulto agudo sobreposto a uma doença hepática crônica bem compensada.
- Os artifícios mnemônicos para as causas de insuficiência hepática aguda são os seguintes:
    - A: acetaminofeno, hepatite A, hepatite autoimune
    - B: hepatite B
    - C: criptogênica, hepatite C
    - D: medicamentos/toxinas, hepatite D
    - E: hepatite E, causas pouco compreendidas (a letra "E" é derivada do inglês *esotheric)* (doença de Wilson, síndrome de Budd-Chiari)
    - F: alteração gordurosa do tipo microvesicular (fígado gorduroso da gravidez, valproato, tetraciclina, síndrome de Reye)
- As sequelas potencialmente fatais de insuficiência hepática incluem coagulopatia, encefalopatia, hipertensão portal e ascite, síndrome hepatorrenal e hipertensão portopulmonar.

Ditstúrbios infecciosos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Hepatites Virais

A terminologia para hepatite viral aguda e crônica pode ser confusa, porque a mesma palavra, *hepatite*, pode ser usada para descrever várias entidades diferentes; atenção cuidadosa ao contexto pode esclarecer seu significado em qualquer situação. Em primeiro lugar, *hepatite* é o nome dado aos vírus (vírus da hepatite A, B, C, D e E) que são *hepatotrópicos*, ou seja, têm uma afinidade específica para o fígado. Em segundo lugar, o termo *hepatite* é aplicado aos padrões de lesões hepáticas agudas e crônicas que são produzidas não apenas por vírus hepatotrópicos, mas também por danos produzidos por outros vírus, como EBV, CMV e febre amarela, bem como por reações autoimunes, por medicamentos e toxinas. Nesta seção, concentraremos nossa atenção nas principais características dos vírus hepatotrópicos, que se encontram resumidos na Tabela 16.2, e então discutiremos as características clinicopatológicas da hepatite viral aguda e crônica.

Tabela 16.2

Os Vírus da Hepatite

Vírus	Hepatite A (HAV)	Hepatite B (HBV)	Hepatite C (HCV)	Hepatite D (HDV)	Hepatite E (HEV)
Genoma viral	ssRNA	Parcialmente dsDNA	ssRNA	ssRNA circular defeituoso	ssRNA
Família viral	Hepatovírus; relacionado com o picornavírus	Hepadnavírus	*Flaviviridae*	Partícula subviral na família *Deltaviridae*	Calicivírus
Via de transmissão	Fecal-oral (alimentos ou água contaminados)	Parenteral, contato sexual, perinatal	Parenteral; o uso de cocaína intranasal é um fator de risco	Parenteral	Fecal-oral
Período de incubação	2-6 semanas	2-26 semanas (média de 8 semanas)	4-26 semanas (média de 9 semanas)	Igual ao HBV	4-5 semanas
Frequência da doença hepática crônica	Nunca	5-10%	> 80%	10% (coinfecção); 90-100% para superinfecção	Somente em hospedeiros imunocomprometidos
Diagnóstico	Detecção de anticorpos IgM séricos	Detecção de HBsAg ou anticorpo para HBcAg;	ELISA para detecção de anticorpos; PCR para RNA do HCV	Detecção de anticorpos IgM e IgG, RNA do HDV sérico, ou	Detecção de anticorpos IgM e IgG séricos; PCR para RNA do HEV

******ebook converter DEMO Watermarks*******

		PCR para DNA do HBV		HDAg em biópsia hepática	

De Washington K: Inflammatory and infectious diseases of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA, editores: *Gastrointestinal and liver pathology,* Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.

ssRNA, RNA de fita simples; *dsDNA*, DNA de fita dupla; *HBcAg*, antígeno central *(core)* da hepatite B; *HBsAg*, antígeno de superfície da hepatite B; *HDAg*, antígeno da hepatite D; *ELISA*, ensaio de imunoabsorção enzimática.

Vírus da Hepatite A (HAV)

O HAV geralmente é uma infecção benigna autolimitada que não causa hepatite crônica e raramente (em cerca de 0,1% dos casos) produz hepatite fulminante. O HAV tem um período de incubação de 3-6 semanas. Em geral, é eliminado pela resposta imunológica do hospedeiro, portanto, não estabelece um estado de portador. A infecção ocorre em todo o mundo e é endêmica em países com condições insatisfatórias de higiene e saneamento.

O HAV agudo tende a causar uma doença febril associada a icterícia e sintomas não específicos como fadiga e perda de apetite. Em geral, o HAV representa cerca de 25% da hepatite aguda clinicamente evidente em todo o mundo.

O HAV é um picornavírus pequeno, não envelopado, de RNA de cadeia positiva que ocupa seu próprio gênero, *Hepatovirus*. Ultraestruturalmente, o HAV é um capsídeo icosaédrico de 27 nm de diâmetro. O receptor para o HAV é a HAVcr-1, uma glicoproteína de membrana que também pode servir como um receptor para o vírus Ebola. *O HAV é transmitido pela ingestão de água e alimentos contaminados e é eliminado nas fezes durante 2 a 3 semanas antes e 1 semana após o início da icterícia*. Assim, o contato pessoal próximo com um indivíduo infectado ou a contaminação fecal-oral representam a maioria dos casos e explicam surtos em ambientes institucionais, como escolas e creches, bem como epidemias transmitidas pela água onde as pessoas vivem em locais superlotados, com condições insalubres. O HAV também pode ser detectado no soro e na saliva de indivíduos infectados.

Nos países desenvolvidos, infecções esporádicas podem ser

******ebook converter DEMO Watermarks*******

contraídas pelo consumo de mariscos crus ou cozidos no vapor que concentraram o vírus da água do mar contaminada com esgoto humano. Trabalhadores infectados na indústria alimentícia são outra fonte de surtos. O HAV em si não parece ser citopático. A resposta imune celular, particularmente aquela envolvendo linfócitos T $CD8^+$ citotóxicos, desempenha papel fundamental na lesão hepatocelular mediada pelo HAV.

Como a viremia por HAV é transitória, a transmissão pelo sangue é muito rara; portanto, sangue doado não é especificamente triado para este vírus. O anticorpo IgM contra o HAV aparece no sangue no início dos sintomas e é um marcador confiável de infecção aguda (Fig. 16.8). A eliminação do vírus nas fezes termina à medida que os títulos de IgM aumentam. A resposta de IgM geralmente começa a declinar em alguns meses, seguida pelo aparecimento de IgG anti-HAV que persiste por anos, muitas vezes conferindo imunidade por toda a vida. No entanto, não há testes rotineiramente disponíveis para IgG anti-HAV; a presença de IgG anti-HAV é inferida pela diferença entre a IgG total e a IgM anti-HAV. A vacina HAV, disponível desde 1992, é eficaz na prevenção da infecção.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

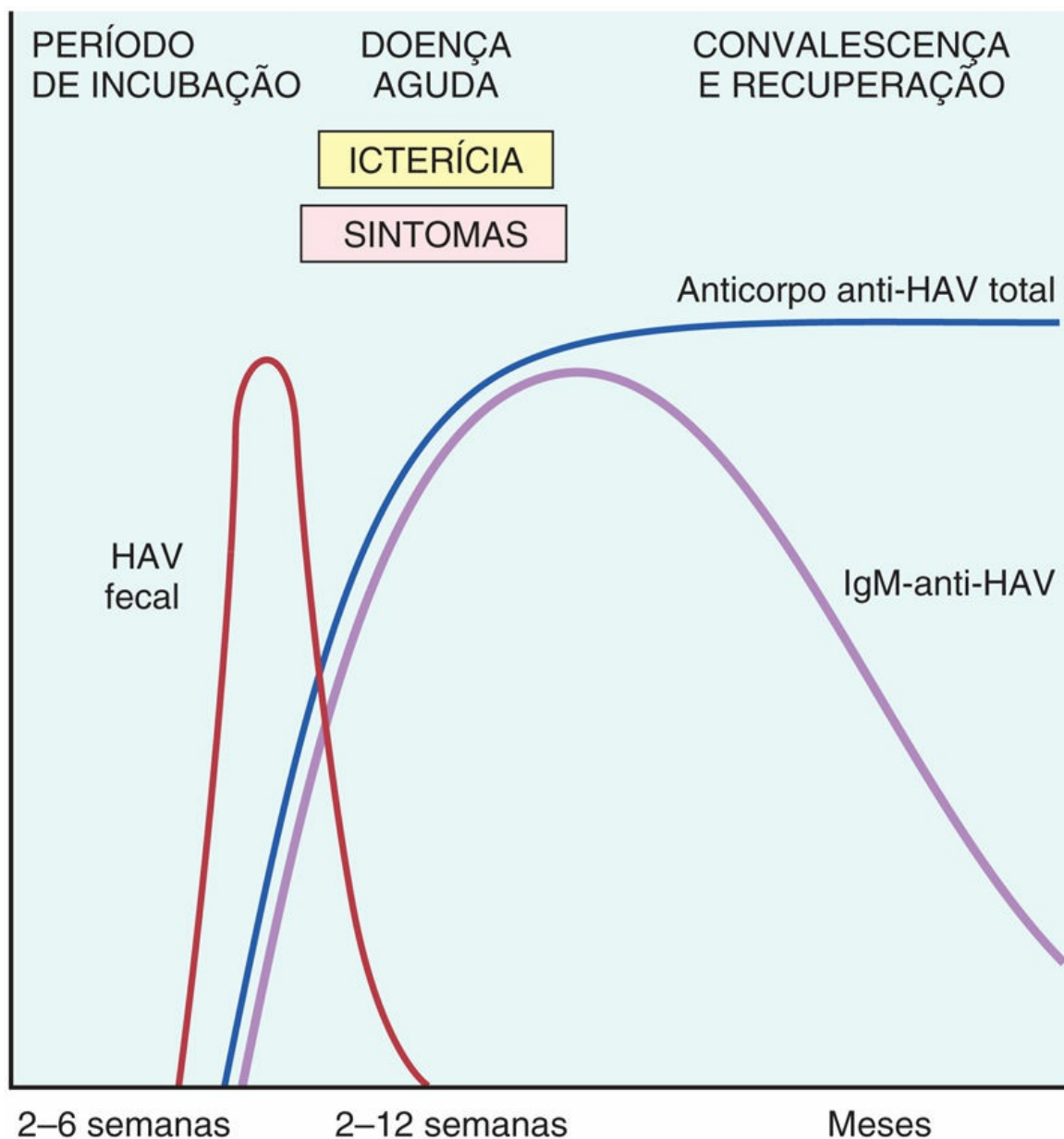



FIGURA 16.8 Alterações temporais em marcadores sorológicos na infecção aguda por hepatite A. *HAV*, vírus da hepatite A.

Vírus da Hepatite B (HBV)

O desfecho da infecção por HBV varia muito, indo desde (1) hepatite aguda com recuperação e eliminação do vírus; (2) hepatite crônica não progressiva; (3) doença crônica progressiva que termina em cirrose; (4) hepatite fulminante com necrose hepática maciça; e (5) um estado de portador "saudável" assintomático. A doença

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hepática crônica induzida por HBV também é um precursor importante para o desenvolvimento de CHC. As frequências aproximadas de vários desfechos clínicos da infecção por HBV são retratadas na Figura 16.9.

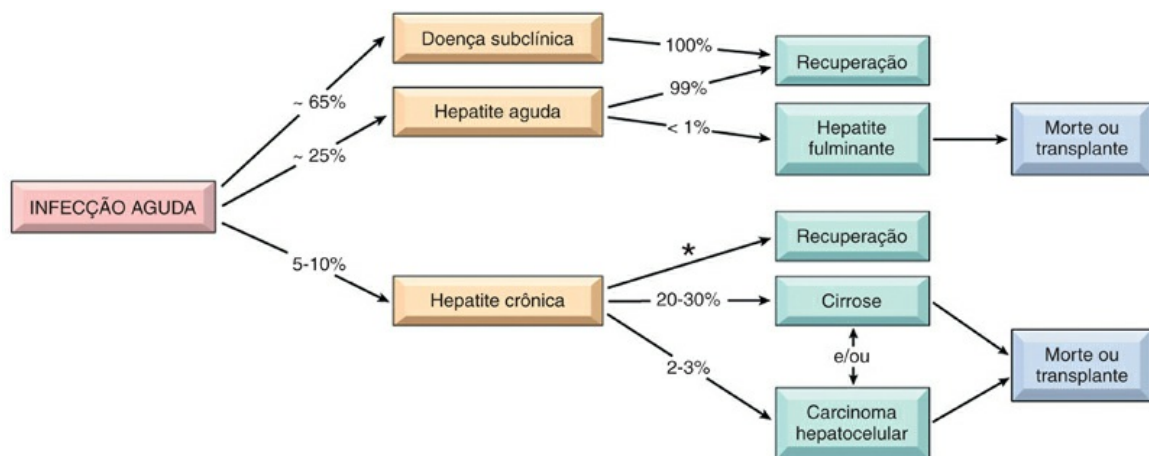



FIGURA 16.9 Possíveis consequências da infecção por hepatite B em adultos, com suas frequências aproximadas nos Estados Unidos. *A depuração espontânea do HBsAg ocorre durante a infecção crônica pelo HBV em uma incidência anual estimada de 1% a 2% nos países ocidentais. Como mencionado no texto, os termos hepatite fulminante e insuficiência hepática aguda são usados indistintamente.

A doença hepática devido à infecção por HBV é um enorme problema de saúde global. Um terço da população mundial (2 bilhões de indivíduos) já foi infectada com HBV e 400 milhões de pessoas têm infecções crônicas. Dos portadores crônicos, 75% vivem na Ásia e no Círculo do Pacífico Ocidental. A prevalência global de infecção crônica por hepatite B varia de mais de 8% em partes da África a menos de 2% na Europa Ocidental, América do Norte e Austrália.

O modo de transmissão do HBV também varia de acordo com a localização geográfica. Em regiões do mundo de elevada prevalência, a transmissão perinatal durante o parto representa 90% dos casos. Em áreas com prevalência intermediária, a transmissão horizontal, especialmente na primeira infância, domina. A propagação entre crianças geralmente ocorre através de pequenos cortes na pele ou em mucosas após o contato físico com indivíduos infectados. Nas regiões

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de baixa prevalência, o intercurso sexual desprotegido e o uso de drogas intravenosas (compartilhamento de agulhas e seringas) são os principais modos de propagação. A propagação relacionada com a transfusão foi bastante reduzida pela triagem de sangue doado para HBsAg e pela exclusão da prática de se remunerar os doadores de sangue. A vacinação induz uma resposta protetora de anticorpos em 95% de bebês, crianças e adolescentes. A vacinação universal teve sucesso notável em Taiwan e na Gâmbia, mas ainda não foi adotada em todo o mundo.

A HBV tem um período de incubação prolongado (2-26 semanas). Ao contrário do HAV, o HBV permanece no sangue durante episódios ativos de hepatite aguda e crônica. Aproximadamente 70% dos adultos com HBV recentemente adquirida apresentam sintomas discretos ou mesmo ausência de sintomas e não desenvolvem icterícia. Os 30% restantes têm sintomas constitucionais não específicos, como anorexia, febre, icterícia e dor no quadrante superior direito. Na maioria dos casos, a infecção é autolimitada e se resolve sem tratamento, mas a doença crônica se desenvolve em 10% dos indivíduos infectados. A hepatite fulminante é rara, ocorrendo em aproximadamente 0,1% a 0,5% dos indivíduos infectados agudamente.

O HBV é um membro da *Hepadnaviridae*, uma família de vírus de DNA que causam hepatite em múltiplas espécies de animais. O genoma do HBV é um DNA parcialmente circular de fita dupla, com 3.200 nucleotídeos, com quatro fases de leitura aberta, que codificam as seguintes proteínas:

- *Proteína "central" ("core") do nucleocapsídeo* (HBcAg, antígeno central da hepatite B) e um polipeptídio mais longo com uma região pré-central e central, designado HBeAg (antígeno e da hepatite B). A região pré-central controla a secreção do polipeptídio HBeAg no sangue, enquanto o HBcAg permanece nos hepatócitos, onde participa na montagem de vírions.
- *Glicoproteínas do envelope* (HBsAg, antígeno de superfície da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hepatite B). Os hepatócitos infectados sintetizam e secretam grandes quantidades de glicoproteínas de envelope não infecciosas (principalmente, HBsAg pequeno) (as glicoproteínas do envelope consistem em três antígenos relacionados: HBsAg grandes, médios e pequenos).

- Uma *polimerase (Pol)* com atividade de DNA polimerase e de transcriptase reversa, o que permite que a replicação genômica ocorra através de um ciclo único de DNA → RNA → DNA através de um modelo de RNA intermediário. Esta polimerase incomum é alvo de medicamentos usados para tratar a infecção por hepatite B (descrita mais adiante).
- *Proteína HBx*, que é necessária para a replicação do vírus e que pode atuar como um transativador transcricional para genes virais e para uma grande variedade de genes hospedeiros. Ela foi implicada na patogenia do câncer de fígado associado ao HBV.

O curso da doença pode ser seguido clinicamente por meio do monitoramento de certos marcadores séricos (Fig. 16.10).

- O HBsAg aparece antes do início dos sintomas, atinge o pico durante a doença sintomática e, em seguida, geralmente declina até níveis indetectáveis em 12 semanas (embora, ocasionalmente, possa persistir por até 24 semanas).
- O anticorpo anti-HBs aparece após o fim da doença aguda e geralmente não é detectado durante algumas semanas a vários meses após o desaparecimento do HBsAg. O anti-HBs podem persistir por toda a vida e confere proteção, o que é o princípio para as vacinas atuais contendo HBsAg.
- HBeAg e HBV-DNA aparecem no soro logo após o HBsAg e significam replicação viral contínua. A persistência do HBeAg é um indicador de progressão para a hepatite crônica. O surgimento de anticorpos anti-HBe indica que uma infecção aguda atingiu o pico e está em declínio.
- A IgM anti-HBc torna-se detectável no soro pouco antes do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

início dos sintomas, simultaneamente ao início da elevação dos níveis de aminotransferase sérica (indicativo de destruição de hepatócitos). Durante um período de meses, o anticorpo IgM anti-HBc é substituído por IgG anti-HBc. Como no caso do anti-HAV, não existe um teste direto para a IgG anti-HBc; sua presença é inferida pelo declínio da IgM anti-HBc em relação ao aumento do anti-HBc total.

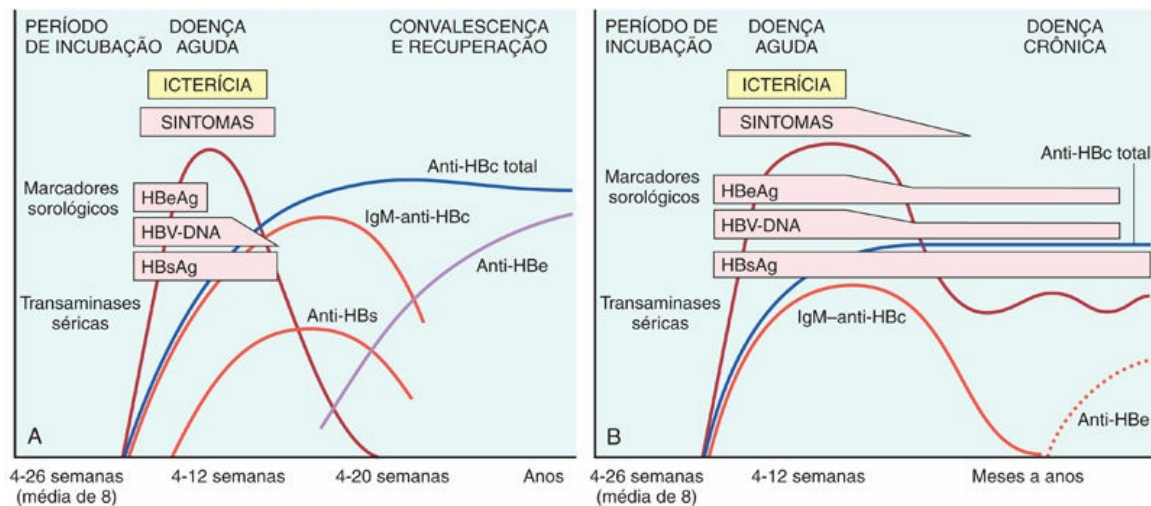



FIGURA 16.10 Alterações temporais em marcadores sorológicos para infecção viral por hepatite B. (A) Infecção aguda com resolução. (B) Progressão para infecção crônica. Observe que, em alguns casos de infecção crônica pelo HBV, as transaminases séricas podem tornar-se normais.

Ocasionalmente, surgem cepas mutantes de HBV que não produzem HBeAg, mas que têm capacidade de replicação e expressam HBcAg. Em tais pacientes, o HBeAg pode estar baixo ou indetectável apesar da presença de DNA de HBV sérico. Um segundo desenvolvimento alarmante é o aparecimento de HBV mutantes em indivíduos vacinados que se replicam na presença de anticorpos anti-HBs geralmente protetores.

A resposta imune do hospedeiro é o principal determinante do desfecho da infecção. Os mecanismos imunes inatos protegem o hospedeiro durante as fases iniciais da infecção, e uma forte resposta por células CD4+ e CD8 + , produtoras de interferon-γ vírus-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

específico, está associada à resolução de infecção aguda. O HBV não costuma ser diretamente hepatotóxico, e a maior parte das lesões de hepatócitos é causada por células T citotóxicas CD8+ que "atacam" as células infectadas.

A idade do paciente no momento da infecção é o melhor preditor de cronicidade. Em geral, quanto mais jovem o paciente no momento da infecção pelo HBV, maior a chance de infecção crônica. O tratamento da hepatite B crônica com inibidores da polimerase viral e interferon pode retardar a progressão da doença, reduzir o dano no fígado e prevenir a cirrose hepática ou câncer de fígado, mas não elimina a infecção. Como resultado, o tratamento eventualmente falha devido ao aparecimento de vírus com mutações que levam à resistência aos medicamentos.

Vírus da Hepatite C (HCV)

O HCV é uma das principais causas de doença hepática, com aproximadamente 170 milhões de indivíduos afetados em todo o mundo. Aproximadamente 4,1 milhões de norte-americanos (1,6% da população) têm infecção crônica por HCV. Notavelmente, houve diminuição da incidência anual de infecção, que passou de um pico de mais de 230 mil novas infecções por ano em meados dos anos de 1980 para as atuais 30 mil novas infecções por ano, devido, principalmente, a uma redução dos casos associados à transfusão, como resultado de procedimentos eficazes de triagem. Até recentemente, o número de pacientes com infecção crônica parece continuar a aumentar, mas novas terapias (discutidas posteriormente) estão mudando as perspectivas para melhor.

De acordo com dados dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), os fatores de risco mais comuns para a infecção pelo HCV são os seguintes:

- Drogas intravenosas
- Múltiplos parceiros sexuais
- Procedimentos cirúrgicos nos últimos 6 meses
- Ferimentos por agulha

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Contatos múltiplos com um indivíduo infectado pelo HCV
- Atividade profissional na área médica ou odontológica

Atualmente, a transmissão de HCV por transfusão de sangue é próxima de zero nos Estados Unidos; o risco de adquirir HCV por "picada de agulha" é cerca de seis vezes superior ao do HIV (1,8% *vs.* 0,3%). Para as crianças, a principal via de infecção é a transmissão vertical, perinatal, da mãe. Alguns pacientes têm múltiplos fatores de risco, mas um terço dos indivíduos não têm fatores de risco identificáveis, sendo um mistério que persiste.

O HCV, descoberto em 1989, é um membro da família *Flaviviridae*. Assim como no caso do HIV, uma compreensão a respeito da replicação e montagem viral facilitou o desenvolvimento de fármacos anti-HCV altamente eficazes (descritos a seguir). O HCV é um vírus pequeno, envelopado, de RNA de cadeia única com um genoma de 9.600 bases que codifica uma poliproteína única que é processada por várias proteases em 10 proteínas funcionais. Entre essas proteínas virais está uma protease viral que é necessária para o processamento completo da poliproteína; NS5A, uma proteína que é essencial para a montagem de HCV em vírions maduros; e uma RNA polimerase viral que é necessária para a replicação do genoma viral (Fig. 16.11). Devido à baixa fidelidade da RNA polimerase do HCV, o genoma viral é intrinsecamente instável, dando origem a novas variantes genéticas a um ritmo elevado. Isso levou ao surgimento de seis grandes genótipos de HCV em todo o mundo, cada um com uma ou mais "subespécies". As infecções na maioria dos indivíduos se devem a um vírus de um único genótipo, mas novas variantes genéticas são geradas no hospedeiro, desde que a replicação viral persista. Como resultado, cada paciente geralmente é infectado com uma população divergente de variantes de HCV, mas estreitamente relacionadas, conhecidas como *quasiespécies*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

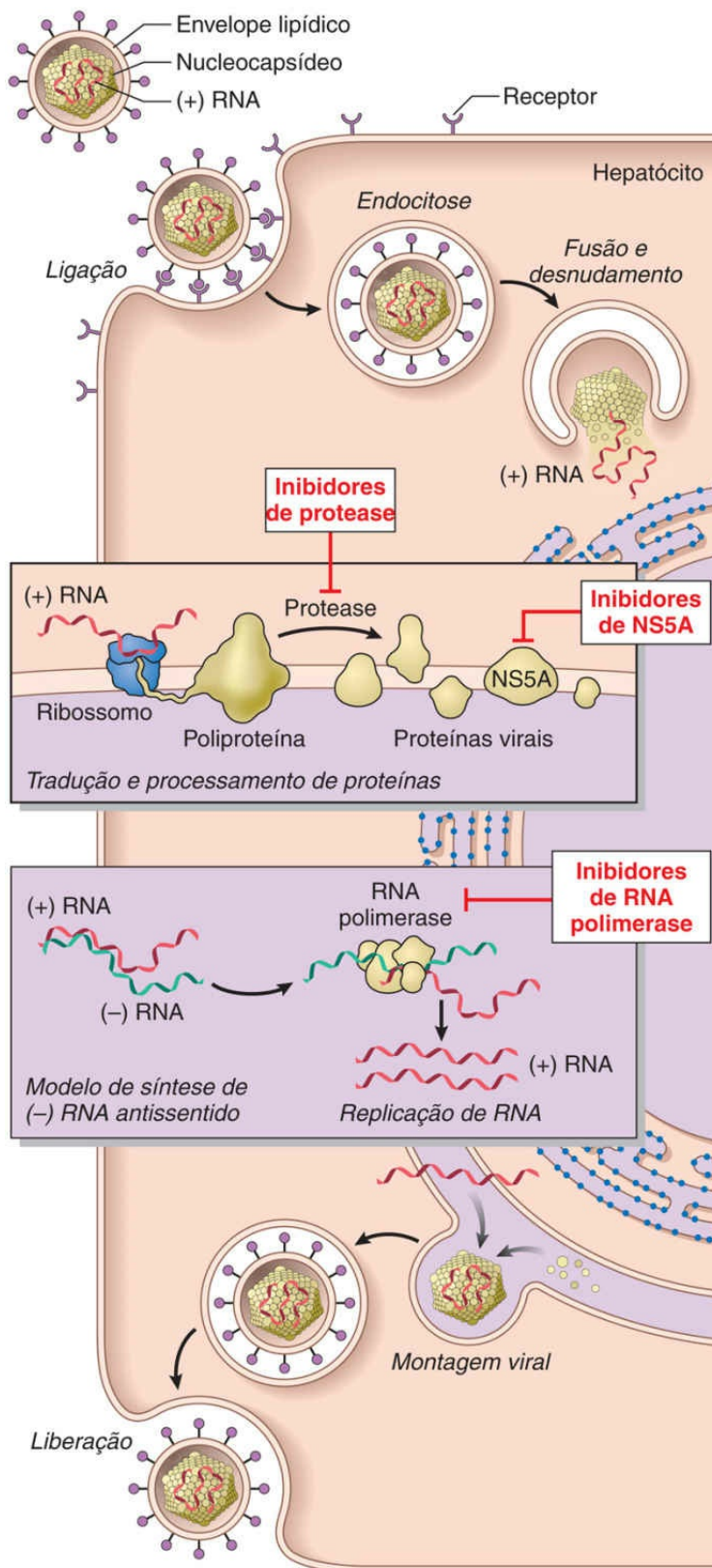



FIGURA 16.11 Ciclo de vida da hepatite C. Entrada viral, replicação, montagem e liberação são exibidas, enfatizando etapas que podem ser eficazmente tratadas com medicamentos antivirais.

O período de incubação para a hepatite por HCV varia de 4 a 26 semanas, com uma média de 9 semanas. Em cerca de 85% dos indivíduos, a infecção aguda é assintomática e não é reconhecida. O RNA do HCV é detectável no sangue por 1 a 3 semanas, coincidindo com a elevação das transaminases séricas (Fig. 16.12). Na infecção aguda sintomática por HCV, anticorpos anti-HCV são detectados em apenas 50% a 70% dos pacientes; nos pacientes restantes, os anticorpos anti-HCV emergem após 3 a 6 semanas. O curso clínico da hepatite aguda por HCV é mais brando que o do HBV. Não se sabe por que apenas uma pequena minoria de indivíduos é capaz de eliminar a infecção pelo HCV.

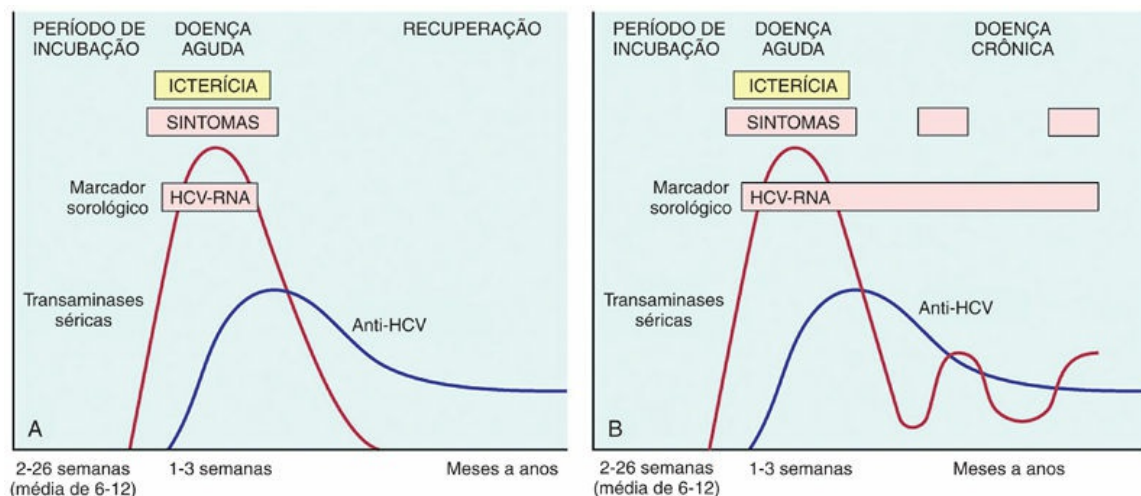



FIGURA 16.12 Alterações temporais em marcadores sorológicos na infecção por hepatite C. (A) Infecção aguda com resolução. (B) Progressão para infecção crônica.

A infecção persistente e a hepatite crônica são as características da infecção pelo HCV, apesar da natureza geralmente assintomática da doença aguda. Em contraste com o HBV, a doença crônica ocorre na maioria dos indivíduos infectados pelo HCV (80%-90%), e a cirrose acaba por ocorrer em até um terço dos indivíduos. Os mecanismos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que levam à cronicidade ainda não são bem compreendidos, mas está claro que o vírus usa múltiplas estratégias para evadir da imunidade antiviral do hospedeiro. Além da geração rápida de variantes genéticas, o que pode permitir que o vírus escape de anticorpos neutralizantes, o HCV codifica proteínas que inibem o receptor *Toll-like* e a sinalização associada a receptores de interferon nos hepatócitos, atividades que, de outra forma, permitem que os hepatócitos resistam à infecção viral.

Na infecção crônica por HCV, o RNA circulante do HCV persiste em 90% dos pacientes, apesar da presença de anticorpos neutralizantes (Fig. 16.12). Assim, o teste para RNA do HCV deve ser feito para confirmar o diagnóstico de infecção crônica por HCV. Uma característica clínica típica da infecção crônica por HCV são as elevações episódicas das aminotransferases séricas, intercaladas por períodos de níveis enzimáticos normais ou quase normais. No entanto, mesmo os pacientes infectados com HCV com transaminases normais estão em alto risco de desenvolver danos permanentes ao fígado, e qualquer pessoa com RNA de HCV detectável no soro precisa de tratamento e acompanhamento médico de longo prazo.

Felizmente, **nos últimos anos, observaram-se melhoras substanciais no tratamento da infecção por HCV decorrentes do desenvolvimento de fármacos que atacam especificamente a protease viral, a RNA polimerase e a proteína NS5A, todas necessárias para a produção de vírus** (Fig. 16.11). A terapia combinada com esses medicamentos (uma estratégia semelhante à terapia tripla para o HIV) provou ser extraordinariamente eficaz. O objetivo do tratamento atual é erradicar o RNA do HCV, que é definido pela ausência de RNA do HCV detectável no sangue 6 meses após a interrupção do tratamento e está associado a uma alta probabilidade de cura. Atualmente, mais de 95% das infecções por HCV são curáveis, e espera-se que isso melhore ainda mais à medida que novos medicamentos antivirais se tornem disponíveis. A principal desvantagem desses avanços é seu custo muito elevado; um protocolo terapêutico medicamentoso custa mais de US$ 100.000, e estima-se que o tratamento de infecções por HCV, apenas nos Estados Unidos,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

possa gerar despesas superiores a US$ 50 bilhões nos próximos 5 anos.

Vírus da Hepatite D (HDV)

Também chamado *agente delta*, o HDV é um vírus de RNA único que depende do HBV para seu ciclo de vida. A infecção com HDV surge nos seguintes contextos:

- *Coinfecção* por HDV e HBV. O HBV deve estar estabelecido primeiro para fornecer o HBsAg, o que é necessário para a produção de vírions de HDV completos. A coinfecção por HBV e HDV está associada a taxas mais elevadas de hepatite aguda grave e de insuficiência hepática fulminante, particularmente em dependentes de drogas intravenosas, e taxas mais elevadas de progressão para infecção crônica, o que, muitas vezes, é complicado pelo surgimento de câncer de fígado.
- *Superinfecção* de um portador crônico de HBV pelo HDV. A superinfecção se apresenta 30 a 50 dias depois como hepatite aguda grave em um portador de HBV que não havia sido previamente reconhecido ou como uma exacerbação de hepatite B crônica preexistente. A infecção crônica por HDV ocorre em 80% a 90% desses pacientes. A superinfecção pode ter duas fases: uma fase aguda com replicação ativa de HDV e supressão de HBV com elevados níveis de ALT, seguida de uma fase crônica em que a replicação de HDV diminui, a replicação de HBV aumenta, os níveis de ALT oscilam e a doença progride para cirrose e carcinoma hepatocelular.

A infecção por HDV ocorre em todo o mundo e afeta cerca de 15 milhões de indivíduos (cerca de 5% dos 300 milhões de indivíduos infectados pelo HBV). Sua prevalência varia, sendo mais elevada na bacia amazônica, África, Oriente Médio e Sul da Itália, e mais baixa no Sudeste Asiático e na China. Na maioria dos países ocidentais, ela está amplamente restrita aos dependentes de drogas intravenosas e aos que receberam múltiplas transfusões de sangue.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O RNA de HDV é detectável no sangue e no fígado no momento do início da doença sintomática aguda. O nível de IgM anti-HDV é um indicador confiável da exposição recente ao HDV, mas, frequentemente, é de curta duração. A coinfecção aguda por HDV e HBV está associada à presença de IgM contra HDAg e HBcAg (denotando nova infecção com hepatite B). Com a hepatite delta crônica decorrente da superinfecção por HDV, o HBsAg está presente no soro e os anticorpos anti-HDV (IgG e IgM) persistem por meses ou mais. Devido à sua dependência do HBV, a infecção por HDV é prevenida pela vacinação contra o HBV.

Vírus da Hepatite E (HEV)

A HEV é uma infecção transmitida entericamente por água que, geralmente, produz uma doença autolimitante. Tipicamente, o vírus infecta adultos jovens e de meia-idade. A HEV é uma doença zoonótica com reservatórios animais que incluem macacos, gatos, porcos e cães. Foram relatadas epidemias na Ásia e no subcontinente indiano, na África Subsaariana e no México, e casos esporádicos são observados nas nações ocidentais, particularmente onde a criação de porcos é comum e em viajantes que retornam de regiões de alta incidência. É importante lembrar que a infecção por HEV representa de 30% a 60% dos casos de hepatite aguda esporádica na Índia, superando a frequência de HAV. **Uma característica da infecção por HEV é a alta taxa de mortalidade entre mulheres gestantes, chegando a 20%.** Na maioria dos casos, o HEV não está associado à doença hepática crônica ou viremia persistente. O período médio de incubação após a exposição é de 4 a 5 semanas.

Descoberto em 1983, o HEV é um vírus de RNA não envelopado, de cadeia positiva, do gênero *Hepevirus*. Os vírions são eliminados nas fezes durante a doença aguda. Antes do início da doença clínica, o RNA de HEV e os vírions de HEV podem ser detectados por PCR nas fezes e no soro. O início do aumento das aminotransferases séricas, a doença clínica e a elevação dos títulos de IgM anti-HEV são praticamente simultâneos. Os sintomas se resolvem em 2 a 4 semanas, período durante o qual os títulos de IgM diminuem e os títulos de IgG

******ebook converter DEMO Watermarks*******

anti-HEV aumentam.

Síndromes Clinicopatológicas da Hepatite Viral

Como já discutido, a infecção por vírus da hepatite produz uma ampla gama de desfechos. A infecção aguda por cada um dos vírus hepatotrópicos pode ser sintomática ou assintomática. O HAV e o HEV não causam hepatite crônica, e apenas um pequeno número de adultos infectados pelo HBV desenvolve hepatite crônica. Em contrapartida, o HCV é notório pela produção de infecções crônicas. A hepatite fulminante é incomum e é vista principalmente com infecções por HAV, HBV ou HDV. Embora o HBV e o HCV sejam responsáveis pela maioria dos casos de hepatite crônica, existem muitas outras causas de apresentações clinicopatológicas semelhantes, incluindo hepatite autoimune e hepatite induzida por medicamentos e toxinas (discutida mais adiante). Portanto, estudos sorológicos e moleculares são essenciais para o diagnóstico de hepatite viral e para distinguir entre os vários tipos.

Infecção Assintomática Aguda com Recuperação

Os pacientes neste grupo são identificados incidentalmente com base nas transaminases séricas elevadas ou na presença de anticorpos antivirais. As infecções por HAV e HBV, particularmente na infância, frequentemente são subclínicas.

Infecção Sintomática Aguda com Recuperação

Qualquer que seja o vírus envolvido, a doença aguda segue um curso semelhante, consistindo em: (1) período de incubação de duração variável (Tabela 16.2); (2) fase pré-ictérica sintomática; (3) fase ictérica sintomática; e (4) convalescença. A infectividade máxima ocorre durante os últimos dias assintomáticos do período de incubação e nos primeiros dias de sintomas agudos.

Insuficiência Hepática Fulminante

A hepatite viral é responsável por cerca de 12% dos casos de insuficiência hepática fulminante; destes, dois terços são causados por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

infecção pelo HBV e o resto pelo HAV. A sobrevida por mais de 1 semana pode permitir que a recuperação ocorra através da replicação de hepatócitos residuais. A ativação de células-tronco/progenitoras nos canais de Hering dá origem a reações ductulares muito proeminentes, mas geralmente é insuficiente para alcançar a restituição completa. A insuficiência hepática fulminante, que ocorre após a hepatite viral aguda, é tratada por uma terapia de suporte. O transplante de fígado é a única opção para pacientes cuja doença não se resolve, pois a morte por infecções secundárias e insuficiência de outros órgãos é inevitável.

Hepatite Crônica

A hepatite crônica é definida como doença hepática persistente ou recidivante por um período de mais de 6 meses. As características clínicas são extremamente variáveis e não são preditivas do desfecho. Em alguns pacientes, os únicos sinais de doença crônica são elevações nas transaminases séricas. Estudos laboratoriais também podem revelar o prolongamento do tempo de protrombina e, em alguns casos, hiperglicemia, hiperbilirrubinemia e elevações discretas nos níveis de fosfatase alcalina. Em indivíduos sintomáticos, o achado mais comum é a fadiga; menos comumente, há mal-estar, perda de apetite e episódios de icterícia branda. Na hepatite crônica pré-cirrótica, os achados físicos são poucos, sendo os mais comuns: aranhas vasculares, eritema palmar, sensibilidade hepática e hepatoesplenomegalia discretas. Ocasionalmente, nos casos de HBV e HCV, desenvolve-se a doença do complexo imune, que resulta em vasculite (subcutânea ou visceral) (Cap. 10) e glomerulonefrite (Cap. 14). A crioglobulinemia é encontrada em cerca de 35% dos indivíduos com hepatite C crônica.

O Estado de Portador

Um *portador* é um indivíduo que está cronicamente infectado com um vírus hepatotrópico e não tem evidência subclínica de doença hepática. Em ambos os casos, particularmente o último, esses indivíduos constituem reservatórios para a infecção. No caso do HBV,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

os “portadores saudáveis” geralmente apresentam estudos de soro que revelam ausência de HBeAg, presença de anti-HBe, aminotransferases normais e DNA de HBV sérico baixo ou indetectável e biópsias hepáticas que mostram ausência de inflamação ou lesão parenquimatosa significativa. A infecção por HBV adquirida no início da vida em áreas endêmicas (como Sudeste Asiático, China e África Subsaariana) dá origem a um estado de portador em mais de 90% dos casos, enquanto em regiões não endêmicas o estado de portador é raro. Em contrapartida, estima-se que a infecção por HCV nos Estados Unidos produza um estado de portador em 10% a 40% dos casos.

HIV e Hepatite Viral Crônica

Devido aos seus modos de transmissão semelhantes e fatores de risco sobrepostos, a coinfecção por HIV e pelos vírus da hepatite é um problema clínico comum. Nos Estados Unidos, 10% dos indivíduos infectados pelo HIV são coinfectados com HBV e 25% com HCV e, quando não tratada, a infecção crônica pelo HBV e pelo HCV é causa importante de morbidade e mortalidade em indivíduos infectados pelo HIV, mesmo naqueles que recebem terapia anti-HIV efetiva. Da mesma forma, em indivíduos que evoluem para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), a doença hepática é a segunda causa mais comum de morte. No entanto, em pacientes imunocompetentes com HIV tratados de forma adequada, a gravidade e a progressão da infecção pelo HBV e HCV e a resposta à terapia antivírus da hepatite se assemelha à observada em indivíduos não infectados pelo HIV.

Morfologia

A avaliação clínica da hepatite crônica às vezes requer biópsia hepática, além de dados clínicos e sorológicos. A biópsia do fígado é útil na confirmação do diagnóstico clínico, na exclusão de condições concomitantes comuns (p. ex., doença do fígado gorduroso, hemocromatose), na avaliação de características histológicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

associadas a um risco aumentado de malignidade (discutido mais adiante), na classificação da extensão da lesão e inflamação de hepatócitos e no estadiamento da progressão da cicatrização. Historicamente, a classificação histológica e o estadiamento da hepatite crônica, em amostras de biópsia hepática, têm sido fundamentais para determinar se o tratamento da doença subjacente deve ser tentado; no entanto, com as terapias antivirais recentes e altamente eficazes para a hepatite C, estão sendo realizadas menos biópsias pré-tratamento.

As características morfológicas gerais da hepatite viral crônica e aguda são retratadas esquematicamente na Figura 16.13. **As alterações morfológicas na hepatite viral crônica e aguda são compartilhadas entre os vírus hepatotrópicos e podem ser semelhantes àquelas presentes nas reações medicamentosas ou na hepatite autoimune.**

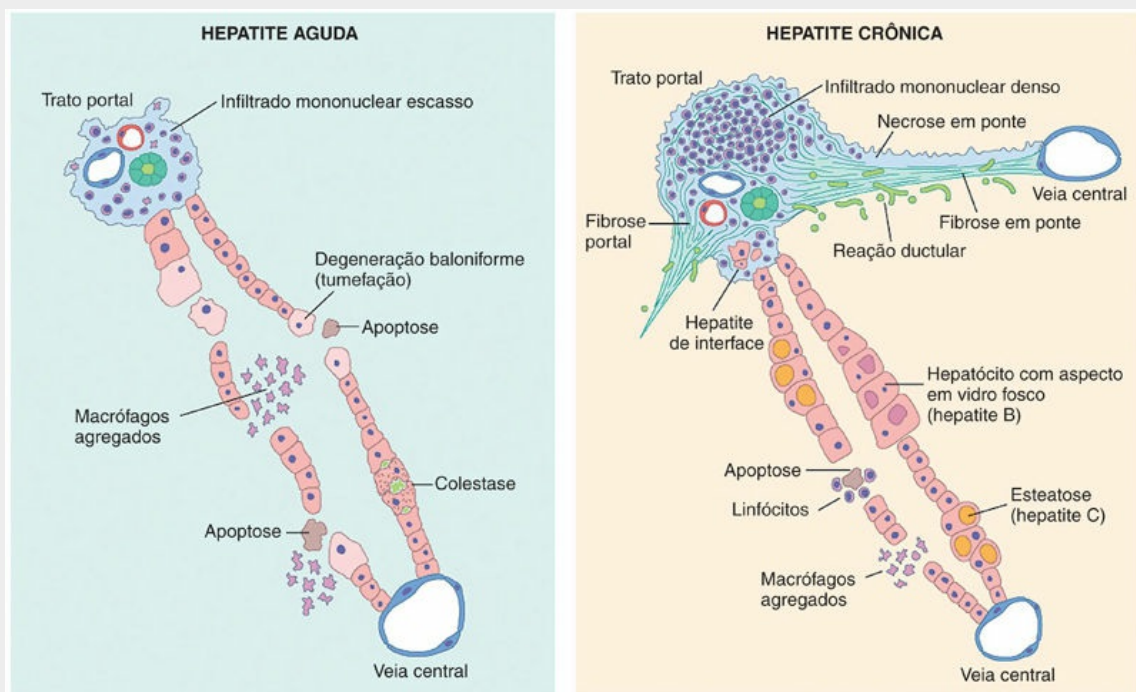



FIGURA 16.13 Características morfológicas das hepatites aguda e crônica. Há pouquíssima infiltração portal mononuclear na hepatite aguda (ou às vezes nenhuma), enquanto na hepatite crônica os infiltrados portais são densos e proeminentes – a característica determinante da hepatite crônica. Necrose e fibrose em ponte são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

exibidas apenas para hepatite crônica, mas a necrose em ponte também pode ocorrer na hepatite aguda mais grave. As reações ductulares na hepatite crônica são mínimas nos estágios iniciais da cicatrização, mas se tornam amplas na doença no estágio terminal.

Hepatite viral aguda

Macroscopicamente, os fígados envolvidos por hepatite aguda branda parecem normais ou ligeiramente mosqueados/manchados. Na outra extremidade do espectro, a necrose hepática maciça pode produzir um fígado muito contraído, conforme discutido anteriormente. Microscopicamente, há sobreposição morfológica considerável na hepatite aguda causada por vários vírus hepatotrópicos. Como é típico de muitas infecções virais, as células mononucleares predominam em todas as fases da hepatite viral. Uma diferença sutil é que o infiltrado mononuclear na hepatite A pode ser especialmente rico em plasmócitos. A maior parte da lesão parenquimatosa está dispersa por todo o lóbulo hepático na forma de "necrose irregular" ou **hepatite lobular**. A inflamação portal na hepatite aguda é mínima ou ausente. Conforme discutido anteriormente, a lesão dos hepatócitos pode resultar em necrose ou apoptose. No primeiro caso, o citoplasma parece vazio, com apenas tufos dispersos de remanescentes citoplasmáticos, e a ruptura de membranas celulares leva à "perda" de hepatócitos. Em seu lugar, sobra a estrutura de reticulina de colágeno sinusal colapsada, juntamente com os macrófagos. Com a apoptose, os hepatócitos retraem, tornando-se intensamente eosinofílicos, e seus núcleos tornam-se picnóticos e fragmentados; células T efetoras podem estar presentes na vizinhança imediata.

Na hepatite aguda grave, a necrose confluente dos hepatócitos é observada em torno das veias centrais. Nessas áreas, pode haver detritos celulares (ou debris celulares), fibras de reticulina colapsadas, congestão/hemorragia e inflamação variável. Com o aumento da gravidade, há "necrose em ponte" portal-central, seguida de colapso parenquimatoso. Na sua forma mais grave, ocorre necrose hepática maciça e insuficiência hepática fulminante.

Hepatite viral crônica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A característica histológica definidora da hepatite viral crônica é a infiltração portal mononuclear. Ela pode variar entre discreta e grave e variável de um espaço portal para o outro. Muitas vezes, além da hepatite lobular, também há **hepatite de interface**, que se distingue por sua localização na interface entre o parênquima hepatocelular e o estroma do trato portal. A característica do dano hepático progressivo crônico é a cicatrização. No início, apenas os tratos portais exibem fibrose, mas, em alguns pacientes, com o tempo, septos fibrosos – faixas de cicatriz densa – se estenderão entre os tratos portais. Nos casos mais graves, a cicatrização contínua e a formação de nódulos levam ao desenvolvimento de cirrose, conforme discutido anteriormente.

Certos traços histológicos apontam para etiologias virais específicas na hepatite crônica. Na hepatite B crônica, os **hepatócitos em "vidro fosco"** (células com retículo endoplasmático tumefeito pelo HBsAg) são uma característica diagnóstica e a presença de antígeno viral nessas células pode ser confirmada pela imunocoloração (Fig. 16.14). As biópsias de fígado envolvidas pela hepatite C crônica comumente exibem grandes agregados linfoides (Fig. 16.15). Muitas vezes, a hepatite C, particularmente o genótipo 3, está associada a alterações gordurosas em hepatócitos dispersos. A lesão do ducto biliar também é proeminente em alguns casos de hepatite C e pode ser semelhante às alterações histológicas observadas na colangite biliar primária (mais adiante); no entanto, parâmetros clínicos distinguem facilmente essas duas doenças.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

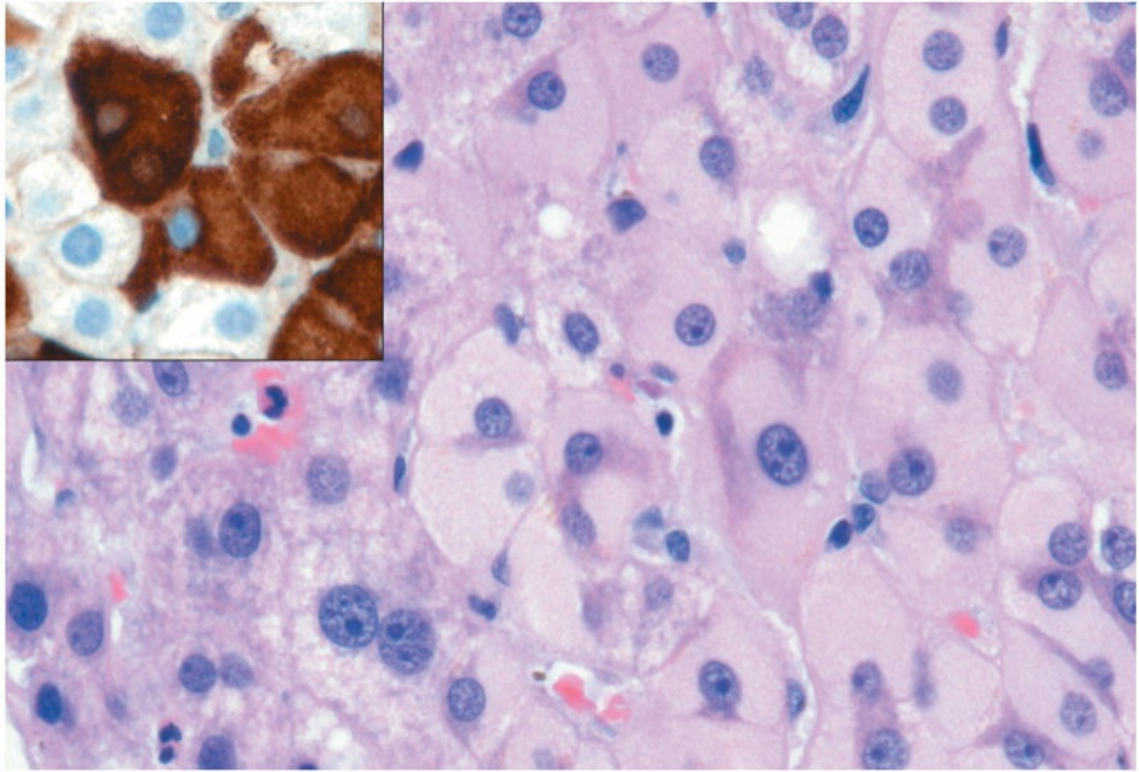



FIGURA 16.14 Hepatócitos com aspecto em vidro fosco na hepatite B crônica, causados pelo acúmulo de antígeno de superfície da hepatite B. A coloração por hematoxilina-eosina mostra a presença de inclusões citoplasmáticas rosadas, abundantes e finamente granuladas; a imunocoloração (*detalhe*) com um anticorpo específico confirma a presença de antígeno de superfície (*marrom*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

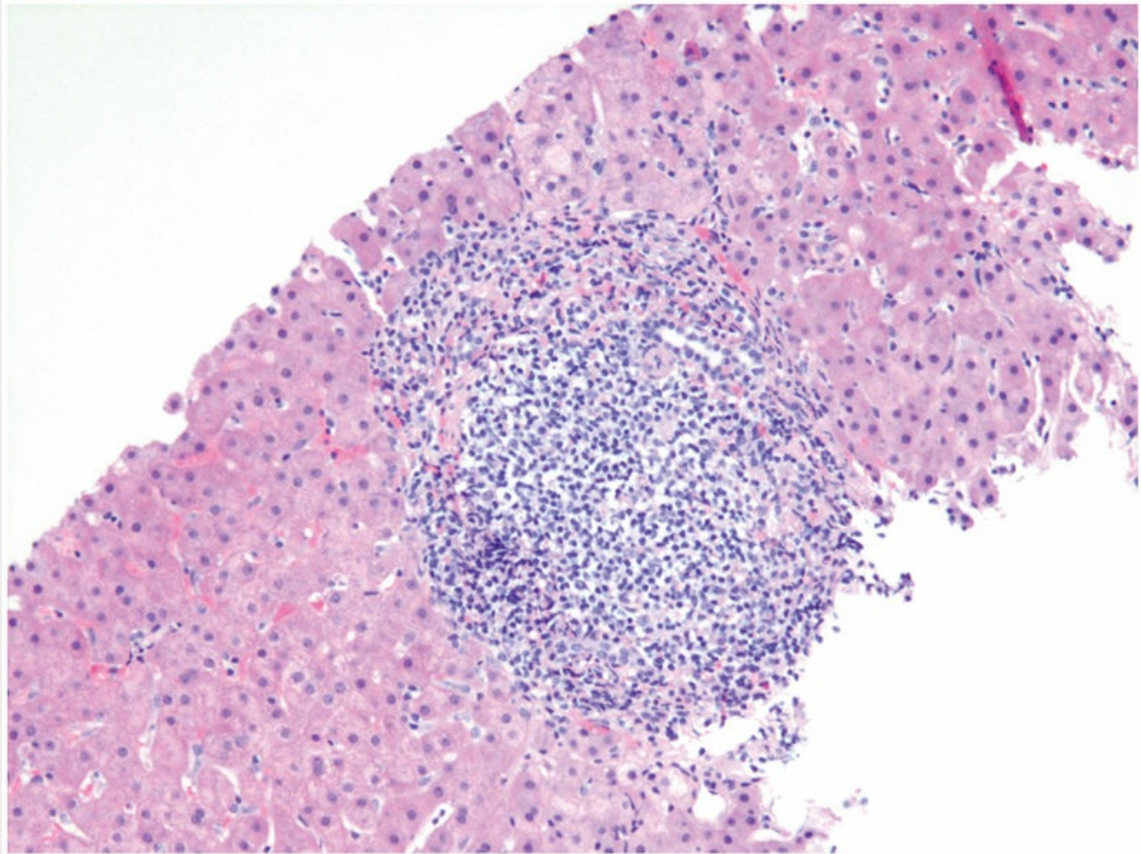



FIGURA 16.15 Hepatite viral crônica decorrente de HCV, mostrando expansão característica do trato portal por um infiltrado linfoide denso.

Resumo

Hepatite viral

- No alfabeto de vírus hepatotrópicos, alguns artifícios mnemônicos fáceis podem ser úteis:
    - As vogais (hepatite A e E) nunca causam hepatite crônica, apenas hepatite AgudA (A e E – *AcutE*) (exceto o HEV em gestantes e imunocomprometidos).
    - Somente as consoantes (hepatites B, C, D) têm potencial para causar doença crônica (C para **c**onsoante e para **c**rônica).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A hepatite B pode ser transmitida pelo sangue, parto e intercurso sexual (B – *blood, birthing, bonking*).
- A hepatite C é o único vírus que é mais frequentemente crônico do que agudo (quase nunca detectado de forma aguda, 85% ou mais dos pacientes desenvolvem hepatite crônica, 20% dos quais desenvolverão **c**irrose).
- A hepatite D, o agente **d**elta, é um vírus **d**efeituoso, que requer coinfecção pela hepatite B para ter a capacidade de infectar e replicar.
- A hepatite E é endêmica nas regiões equatoriais e frequentemente é **e**pidêmica.

- As células inflamatórias nas hepatites virais crônica e aguda são, em sua maioria, células T; é o padrão de lesão que é diferente, e não a natureza do infiltrado.
- Os pacientes com infecções antigas por HBV ou HCV correm mais risco de desenvolver CHC.

Infecções Bacterianas, Parasitárias e Helmínticas

Uma grande quantidade de organismos pode infectar o fígado e a árvore biliar, incluindo bactérias, fungos, helmintos e outros parasitos e protozoários. Os organismos infecciosos podem chegar ao fígado por vários caminhos:

- *Infecção ascendente*, através do trato intestinal e biliar (colangite ascendente).
- *Semeadura vascular*, na maioria das vezes por meio do sistema portal através do trato gastrointestinal.
- *Invasão direta*, de uma fonte adjacente (p. ex., colecistite bacteriana).
- *Lesão penetrante*.

As bactérias que podem estabelecer uma infecção no fígado através

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do sangue incluem o *Staphylococcus aureus* na síndrome de choque tóxico, a *Salmonella typhi* na febre tifoide e o *Treponema pallidum* na sífilis secundária ou terciária. As infecções ascendentes são mais comuns no quadro da obstrução parcial ou completa do trato biliar e geralmente são causadas pela microbiota intestinal, que pode colonizar a bile retida nos ductos. Seja qual for a fonte das bactérias, com organismos piogênicos pode haver o desenvolvimento de abscessos intra-hepáticos, produzindo febre, dor no quadrante superior direito e hepatomegalia dolorosa. Embora o tratamento com antibióticos possa eliminar pequenos abscessos, a drenagem cirúrgica é, muitas vezes, necessária para lesões maiores. Mais comumente, as infecções bacterianas extra-hepáticas, particularmente a sepse, induzem uma inflamação hepática discreta e graus variáveis de colestase hepatocelular de forma indireta, sem estabelecer um *nidus* infeccioso no fígado.

Outros agentes infecciosos não virais causam doenças hepáticas com características patogênicas importantes ou inusitadas que merecem comentários específicos. Estes incluem as seguintes doenças:

- A esquistossomose, mais comumente encontrada na Ásia, África e América do Sul, é uma das causas mais comuns de hipertensão portal não cirrótica em todo o mundo. Os vermes adultos no intestino produzem numerosos ovos, alguns dos quais se encontram na circulação portal, onde se alojam e induzem uma reação granulomatosa associada à fibrose marcada.
- A *Entamoeba histolytica*, uma causa importante de disenteria (Cap. 15), às vezes ascende ao fígado através da circulação portal e produz focos secundários de infecção que podem progredir para grandes áreas necróticas chamadas abscessos hepáticos amebianos. Os abscessos amebianos são mais comuns no lóbulo direito do fígado. A cavidade do abscesso contém células hepáticas necróticas, mas, ao contrário dos abscessos piogênicos, os neutrófilos estão ausentes.
- A infecção por trematódeos hepáticos, mais comum no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Sudeste Asiático, está associada a uma alta taxa de colangiocarcinoma. Os organismos responsáveis incluem *Fasciola hepatica*, espécies de *Opisthorcis* e *Clonorchis sinensis*.
- As infecções equinocócicas podem causar a formação de cistos hidáticos intra-hepáticos que produzem sintomas devido à pressão nas estruturas circundantes ou ruptura posterior.

Hepatite autoimune

A hepatite autoimune é uma hepatite crônica e progressiva com todas as características das doenças autoimunes em geral: predisposição genética, associação com outras doenças autoimunes, presença de autoanticorpos e resposta terapêutica à imunossupressão. O risco de hepatite autoimune está associado a certos alelos HLA, como o alelo DRB1* em caucasianos, mas, como em outros distúrbios autoimunes, a base mecanística para esta relação não está clara. Os desencadeantes para a reação imune podem incluir infecções virais ou exposição a medicamentos ou toxinas.

Características Clinicopatológicas

A incidência anual é mais elevada entre os europeus brancos da região Norte, com 1,9 por 100 mil, mas todos os grupos étnicos são suscetíveis. Existe uma predominância entre as mulheres (78%). A hepatite autoimune é classificada em dois tipos, com base nos padrões de anticorpos circulantes.

- O *tipo 1*, mais comum em indivíduos de meia-idade e idosos, é caracterizado pela presença de anticorpos antinucleares (ANA), antiactina de músculo liso (SMA), antimitocôndria (AMA) e antiantígeno hepático solúvel/fígado-pâncreas (anti-SLA/LP).
- O *tipo 2*, geralmente visto em crianças e adolescentes, é caracterizado pela presença de anticorpos antimicrossomais de fígado-rim tipo 1 (anti-LKM-1) e anticorpos anticitosol hepático tipo 1 (ACH-1).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Embora a hepatite autoimune compartilhe padrões de lesão com a hepatite viral crônica ou aguda, o curso temporal da progressão histológica difere. Na hepatite viral, a fibrose geralmente surge após muitos anos de lesão parenquimatosa, lentamente acumulada, enquanto na hepatite autoimune há uma fase inicial de destruição intensa do parênquima, seguida rapidamente por reparo tecidual. Por razões pouco claras, esta onda inicial de danos aos hepatócitos é frequentemente subclínica. As seguintes características são típicas da hepatite autoimune:

- **Necrose e inflamação**, indicadas por extensa hepatite de interface ou focos de necrose confluente (perivenular ou em ponte) ou colapso parenquimatoso.
- **Predomínio de plasmócitos** nos infiltrados inflamatórios mononucleares.
- **"Rosetas" hepatocitárias** em áreas de atividade acentuada.

Uma doença clínica aguda é uma apresentação comum (40%); às vezes a doença é fulminante, progredindo para encefalopatia hepática dentro de 8 semanas após o início. A mortalidade para pacientes com hepatite autoimune grave, não tratada, é de aproximadamente 40% no período de 6 meses após o diagnóstico e a cirrose ocorre em pelo menos 40% dos sobreviventes. Portanto, o diagnóstico e a intervenção são imperativos. A terapia imunossupressora geralmente é efetiva, levando à remissão em 80% dos pacientes e possibilitando a sobrevida a longo prazo. A doença em estágio terminal é uma indicação para transplante de fígado. A taxa de sobrevida em 10 anos, após o transplante de fígado, é de 75%, mas a recorrência no órgão transplantado ocorre em 20% dos casos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

- Existem dois tipos principais de hepatite autoimune:
  - A hepatite autoimune do tipo 1 é mais frequentemente vista em mulheres de meia-idade e está caracteristicamente associada a anticorpos antinucleares e antimúsculo liso.
  - A hepatite autoimune do tipo 2 é mais frequentemente vista em crianças ou adolescentes e está associada a autoanticorpos antimicrossomais de fígado-rim.
- A hepatite autoimune pode desenvolver-se com uma doença aguda rapidamente progressiva ou seguir um curso mais indolente; se não for tratada, há grande suscetibilidade de que ambos levem a insuficiência hepática.
- Os plasmócitos são um componente importante e característico do infiltrado inflamatório em amostras de biópsia que apresentam hepatite autoimune.

Lesão hepática induzida por medicamentos e tóxicos

Como o principal órgão de metabolização e desintoxicação de fármacos no organismo, o fígado está sujeito a lesões por uma enorme variedade de substâncias químicas terapêuticas e ambientais. A lesão pode resultar de toxicidade direta, pode ocorrer através da conversão hepática de um composto xenobiótico em uma toxina ativa ou pode ser produzida por mecanismos imunológicos, como por meio de um fármaco ou um metabólito que atua como um hapteno para converter uma proteína celular em um imunógeno. Um diagnóstico de lesão hepática induzida por medicamentos ou toxina pode ser feito com base em uma associação temporal entre danos hepáticos com exposição a fármaco ou toxina, recuperação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(geralmente) após a remoção do agente incitante e exclusão de outras causas potenciais. A exposição a uma toxina ou agente terapêutico deve ser sempre incluída no diagnóstico diferencial de qualquer forma de doença hepática.

Os princípios do dano medicamentoso e tóxico são discutidos no Capítulo 8. Neste momento, é suficiente observar que as reações medicamentosas podem ser *previsíveis* (intrínsecas) ou *imprevisíveis* (idiossincráticas). As reações previsíveis a medicamentos ou toxinas afetam todos os indivíduos de forma dose-dependente. As reações imprevisíveis dependem de idiossincrasias do hospedeiro, particularmente da propensão de montar uma resposta imune ao estímulo antigênico ou à velocidade com que o agente pode ser metabolizado. Ambas as classes de lesões podem ser imediatas ou levar semanas a meses para se desenvolver (Tabela 16.3).

- Uma hepatotoxina clássica e previsível é o *acetaminofeno*, atualmente a causa mais comum de insuficiência hepática aguda que requer transplante nos Estados Unidos. O agente tóxico não é o próprio acetaminofeno, mas sim os metabólitos tóxicos produzidos pelo sistema citocromo P-450. O dano começa em hepatócitos centrolobulares, mas se estende e abrange lóbulos inteiros nos casos mais graves.
- Exemplos de medicamentos que podem causar *reações idiossincráticas* incluem a *clorpromazina*, um agente que causa colestase em pacientes que demoram mais para metabolizá-lo, e o *halotano e seus derivados*, o que pode causar hepatite imunomediada fatal após exposição repetida.

Tabela 16.3

Padrões de Lesão na Lesão Hepática Induzida por Medicamentos e Tóxicos

Padrão de Lesão	Achados Morfológicos	Exemplos de Agentes Associados
Colestático	Colestase hepatocelular discreta, sem inflamação	Esteroides anabolizantes e contraceptivos, antibióticos, HAART
Hepatite colestática	Colestase com necrose lobular e inflamação; pode	Antibióticos, fenotiazinas, estatinas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

	exibir destruição do ducto biliar	
Necrose hepatocelular	Necrose focal do hepatócito	Metildopa, fenitoína
	Necrose maciça	Acetaminofeno, halotano
	Hepatite crônica	Isoniazida
Doença hepática gordurosa ou esteatose hepática	Gotículas lipídicas pequenas e grandes	Etanol, corticosteroides, metotrexate, nutrição parenteral total
	"Esteatose microvesicular" (pequena gotícula lipídica difusa)	Valproato, tetraciclina, aspirina (síndrome de Reye), HAART
	Esteato-hepatite com corpúsculo de Mallory-Denk	Etanol, amiodarona
Fibrose e cirrose	Fibrose periportal e pericelular	Álcool, metotrexate, enalapril, vitamina A e outros retinoides
Granulomas	Granulomas epitelioides não caseosos	Sulfonamidas, amiodarona, isoniazida
	Granulomas com anel de fibrina	Alopurinol
Lesões vasculares	Síndrome de obstrução sinusoidal (doença veno-oclusiva): obliteração das veias centrais	Quimioterapia de altas doses, chás de ervas
	Síndrome de Budd-Chiari	Contraceptivos orais
	Peliose hepática: cavidades preenchidas por sangue, não revestidas por células endoteliais	Esteroides anabolizantes, tamoxifeno

Adaptado de Washington K: Metabolic and toxic conditions of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA, editores: *Gastrointestinal and liver pathology*, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.

HAART, terapia antirretroviral altamente ativa.

Doença hepática gordurosa alcoólica e não alcoólica

O álcool (etanol) é uma causa conhecida de doença hepática gordurosa em adultos e pode se manifestar histologicamente como esteatose, esteato-hepatite e cirrose. Nos últimos anos, tornou-se evidente que outra entidade, a chamada "doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD)", pode apresentar todo o espectro de alterações hepáticas associadas ao consumo de álcool em excesso. Uma vez que as alterações morfológicas da doença hepática gordurosa alcoólica e não alcoólica são indistinguíveis, elas são discutidas em conjunto, seguidas pela patogenia e pelas características clínicas distintivas de cada entidade.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

São observados três tipos de alterações hepáticas na doença hepática gordurosa: esteatose (alteração/degeneração gordurosa), hepatite (alcoólica ou esteato-hepatite) e fibrose.

Esteatose hepatocelular

O acúmulo de gordura hepatocelular geralmente se inicia nos hepatócitos centrolobulares. As gotículas lipídicas variam, em tamanho, de pequenas (microvesicular) a grandes (macrovesicular), com as maiores preenchendo e distendendo a célula e deslocando o núcleo. À medida que a esteatose se torna mais extensa, o acúmulo de lipídeos se estende para além dos hepatócitos da região centrolobular, em direção aos hepatócitos da zona médio-lobular e depois periportal (Fig. 16.16). Macroscopicamente, os fígados gordurosos com esteatose generalizada são grandes (pesando 4-6 kg ou mais), friáveis, amarelados e untuosos ao toque.

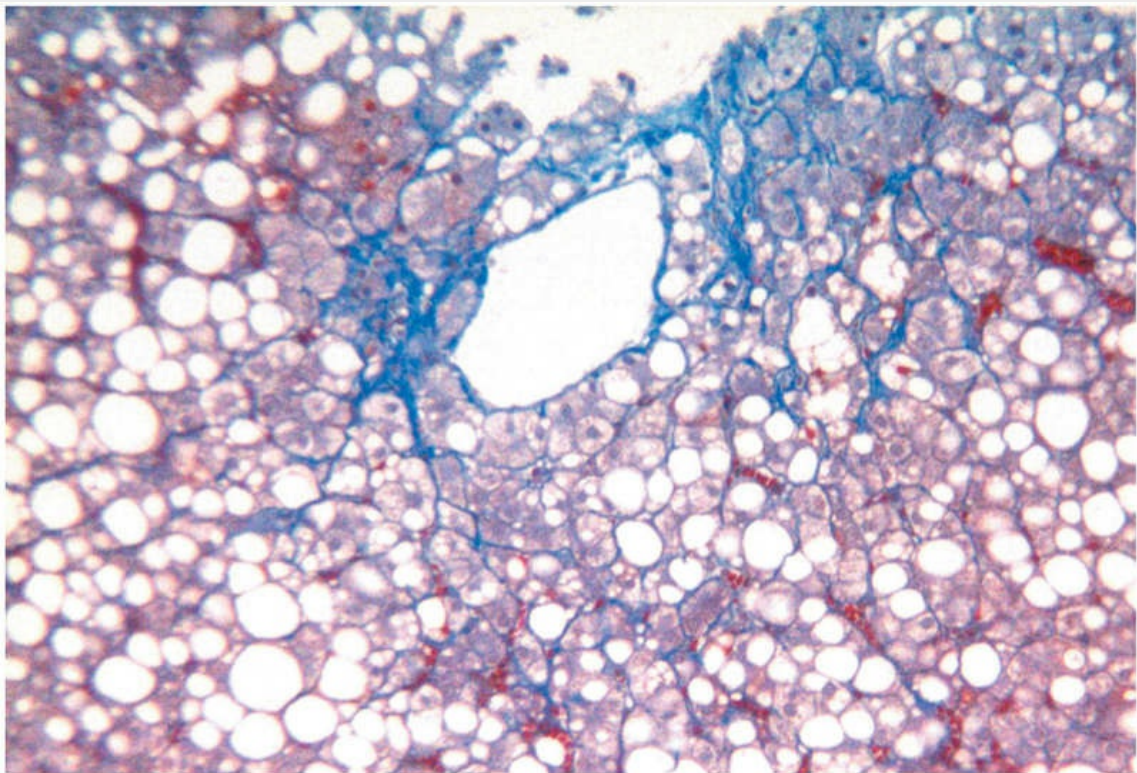



FIGURA 16.16 Doença hepática gordurosa associada ao uso crônico de álcool. Uma mistura de gotículas lipídicas pequenas e grandes (vistas como vacúolos claros) é mais proeminente em torno da veia central, estendendo-se para fora em direção aos tratos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

portais. Há presença de fibrose (*azul*) em um característico padrão perissinusoidal de "cerca de tela de arame" (coloração de tricrômico de Masson). (Cortesia da Dra. Elizabeth Brunt, Universidade de Washington, St. Louis, Missouri.)

Esteato-hepatite

Essas alterações tipicamente são mais pronunciadas com o uso de álcool do que na NAFLD, mas podem ser vistas em ambas:

- **Tumefação de hepatócitos**. Focos únicos ou dispersos de células sofrem tumefação (balonização) e necrose; assim como na esteatose, essas características são mais proeminentes nas regiões centrolobulares (Fig. 16.17A).
- **Corpúsculos de Mallory-Denk.** Consistem em emaranhados de filamentos intermediários (incluindo queratinas 8 e 18 associadas a ubiquitina [ubiquitinizadas]) e são visíveis como inclusões citoplasmáticas eosinofílicas em hepatócitos degenerados (Fig. 16.17B).
- **Infiltração de neutrófilos**. Uma infiltração predominantemente neutrofílica pode permear o lóbulo e se acumular em torno de hepatócitos em degeneração, particularmente aqueles que contêm corpúsculos de Mallory-Denk. Linfócitos e macrófagos também podem ser vistos nos tratos portais ou parênquima.

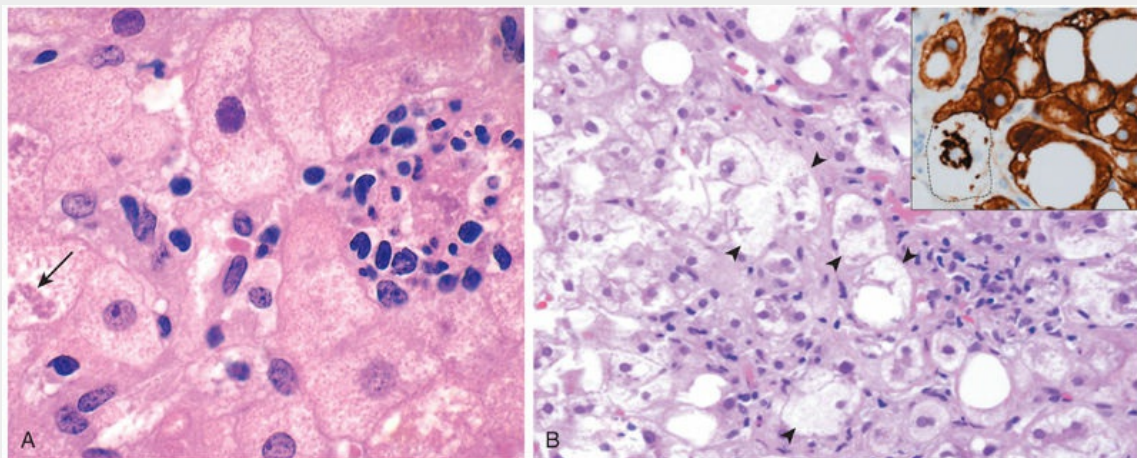



FIGURA 16.17 Lesão no hepatócito na doença hepática gordurosa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

associada ao uso crônico de álcool. (A) Células inflamatórias aglomeradas marcam o local de um hepatócito necrótico. Um corpúsculo de Mallory-Denk está presente em outro hepatócito (*seta*). (B) Hepatócitos baloniformes (tumefeitos) (*pontas de seta*) associados a aglomerados de células inflamatórias. O detalhe, com a coloração para queratinas 8 e 18 (*marrom*), mostra uma célula tumefeita (*linha pontilhada*) na qual as queratinas foram ubiquitinizadas e entraram em colapso em um corpúsculo imunorreativo de Mallory-Denk, deixando o citoplasma "vazio". (Cortesia da Dra. Elizabeth Brunt, Universidade de Washington, St. Louis, Missouri.)

Esteato-fibrose

A doença do fígado gorduroso de todos os tipos tem um padrão distintivo de cicatrizes. Como outras alterações, a fibrose se inicia, primeiramente, na região centrolobular como **esclerose da veia central**. A cicatriz perissinusoidal torna evidente, então, no espaço de Disse da região centrolobular e depois estende-se para fora, cercando hepatócitos isolados ou grupos pequenos em um **padrão de "cerca de tela de arame"** (Fig. 16.16). Esses "fios de fibrose" acabam por se unir aos tratos portais e depois se condensam para criar **septos fibrosos centrais-portais**. À medida que estes se tornam mais proeminentes, o fígado assume uma aparência nodular e cirrótica. Como na maioria dos casos a causa subjacente persiste, a subdivisão contínua de nódulos estabelecidos por cicatrizes novas e perissinusoidais leva a uma clássica cirrose **micronodular** ou **de Laennec**. No início do curso, o fígado é amarelo-amarronzado, gorduroso e de tamanho aumentado, mas com o dano persistente no decorrer dos anos, o fígado é transformado em um órgão de coloração amarronzada, contraído e sem gordura composto de nódulos cirróticos que geralmente têm menos de 0,3 cm de diâmetro – menor que o típico para a maioria das hepatites virais crônicas. O fígado cirrótico em estágio terminal pode entrar em uma fase *"burned-out"* desprovida de alterações gordurosas e outras características típicas. A maioria dos casos de **cirrose criptogênica**, sem etiologia clara, agora é reconhecida como NAFLD *"burned-out"*.

Doença Hepática Alcoólica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O excesso de consumo de etanol causa mais de 60% da doença hepática crônica nos países ocidentais e representa 40 a 50% das mortes por cirrose. Entre os efeitos adversos mais importantes do consumo crônico de álcool estão as formas sobrepostas de doença hepática gordurosa relacionadas com o álcool já discutidas: (1) esteatose hepática, (2) hepatite alcoólica e (3) fibrose e cirrose, coletivamente chamadas *doença hepática alcoólica* (Fig. 16.18).

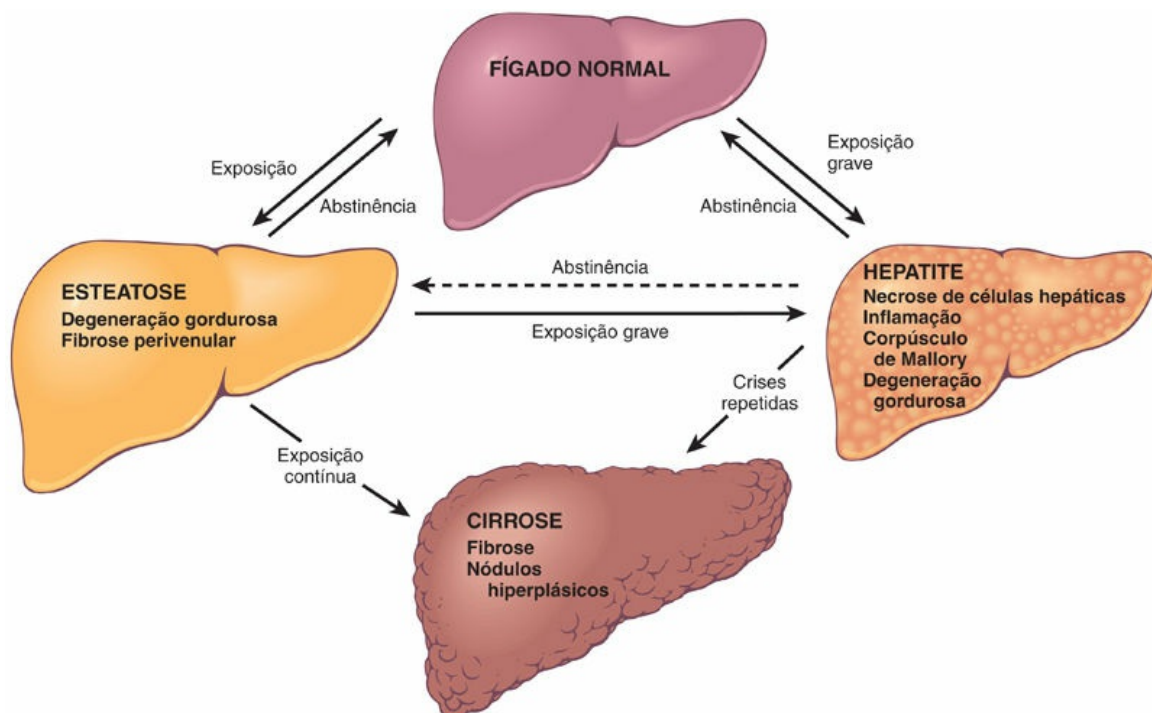



FIGURA 16.18 Doença hepática alcoólica. As inter-relações entre a esteatose hepática, a hepatite alcoólica e a cirrose alcoólica são exibidas e as principais características morfológicas estão listadas. Conforme discutido no texto, a esteatose, a hepatite alcoólica e a esteatofibrose podem desenvolver-se independentemente e não ao longo de um *continuum*.

Entre 90% e 100% dos etilistas crônicos desenvolvem fígado gorduroso (isto é, esteatose hepática) e, destes, 10% a 35% desenvolvem hepatite alcoólica, enquanto apenas 8% a 20% dos etilistas crônicos desenvolvem cirrose. A esteatose, a hepatite alcoólica e a fibrose podem se desenvolver de forma sequencial ou independente, de modo que não representam necessariamente uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sequência de alterações. O carcinoma hepatocelular se desenvolve em 10% a 20% dos pacientes com cirrose alcoólica.

Patogenia

A ingestão em curto prazo de até 80g de etanol por dia (5-6 cervejas ou 200-250 mL de bebida com teor alcoólico de 40%) geralmente produz alterações hepáticas reversíveis discretas, como esteatose hepática. A ingestão crônica de 40 a 80 g/dia é considerada um fator de risco limítrofe para lesões graves. Por razões que podem se relacionar com a diminuição do metabolismo gástrico do etanol e com as diferenças na composição corporal, as mulheres são mais suscetíveis do que os homens à lesão hepática. Parece que o tipo de bebida consumida e a frequência com que o faz podem afetar o risco de desenvolvimento de doença hepática. Por exemplo, o consumo excessivo de álcool causa mais lesão hepática do que aquele associado ao consumo constante e em pequenas quantidades. Uma vez que nem todos os que bebem desenvolvem todas as complicações listadas, fatores de risco individuais, possivelmente genéticos, devem existir, mas não se conhecem marcadores confiáveis de suscetibilidade. Na ausência de uma compreensão mais clara dos fatores que influenciam o dano ao fígado, é difícil afirmar o que constitui um nível seguro de consumo de álcool.

A *esteatose hepatocelular* é causada pelo álcool através de vários mecanismos. Primeiro, o metabolismo do etanol pelas enzimas álcool desidrogenase e acetaldeído desidrogenase gera grandes quantidades da forma reduzida de nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NADH), o que aumenta o desvio de substratos para longe do catabolismo e em direção à biossíntese de lipídeos. Em segundo lugar, o etanol compromete a montagem e a secreção das lipoproteínas. O efeito final é o acúmulo de lipídeos intracelulares.

A causa da *hepatite alcoólica* é incerta, mas pode resultar de um ou mais dos seguintes subprodutos tóxicos do etanol e seus metabólitos:

- O *acetaldeído* (um dos principais metabólitos do etanol) induz a peroxidação lipídica e a formação de adutos de acetaldeído-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proteína, o que pode comprometer o citoesqueleto e a função da membrana.
- O *álcool* afeta diretamente a função mitocondrial e a fluidez da membrana.
- As *espécies reativas de oxigênio* geradas durante a oxidação do etanol pelo sistema microssomal de oxidação de etanol reagem e danificam membranas e proteínas. As espécies reativas de oxigênio também são produzidas por neutrófilos, que infiltram nas áreas de necrose de hepatócitos.

Como a geração de acetaldeído e de radicais livres é máxima na região centrolobular, esta área é mais suscetível a lesões tóxicas. A fibrose pericelular e sinusoidal desenvolve-se primeiro nesta parte do lóbulo. A hepatite viral simultânea, particularmente a hepatite C, é um importante acelerador da doença hepática em etilistas. A prevalência de hepatite C entre indivíduos com doença hepática alcoólica é de cerca de 30% (e vice-versa).

Por razões desconhecidas, a *cirrose* se desenvolve em apenas uma pequena fração dos etilistas crônicos. Com a abstinência completa, ocorre a regressão parcial da cicatrização e o fígado micronodular se transforma por regeneração parenquimatosa em um órgão cirrótico macronodular (Fig. 16.6); raramente, há uma regressão da cirrose completamente.

Características Clínicas

A esteatose alcoólica pode ser inócua ou dar origem à hepatomegalia com elevações brandas da bilirrubina sérica e fosfatase alcalina. O comprometimento hepático grave é incomum. A abstinência de álcool e a prescrição de uma dieta adequada consistem em um tratamento suficiente.

Estima-se que 15 a 20 anos de consumo excessivo de álcool são necessários para desenvolver *cirrose alcoólica*, mas a *hepatite alcoólica* pode ocorrer após apenas algumas semanas ou meses de consumo em excesso de álcool. O início é tipicamente agudo e, muitas vezes, se dá após um episódio de consumo exagerado de bebida. Os sintomas e as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

anormalidades laboratoriais variam de mínimos a graves. A maioria dos pacientes apresenta mal-estar, anorexia, perda de peso, desconforto abdominal superior, hepatomegalia dolorosa e febre. Os achados típicos incluem hiperbilirrubinemia, níveis elevados de fosfatase alcalina sérica e leucocitose neutrofílica. Os níveis séricos de alanina e aspartato aminotransferases estão elevados, mas geralmente permanecem abaixo de 500 U/mL. A perspectiva é imprevisível; cada surto de hepatite alcoólica traz um risco de morte de 10% a 20%. Com episódios repetidos, a cirrose ocorre em cerca de um terço dos pacientes dentro de alguns anos.

As manifestações da cirrose alcoólica são semelhantes às de outras formas de cirrose. Em etilistas crônicos, o etanol pode ser a principal fonte de calorias na dieta, deslocando outros nutrientes e levando a desnutrição e deficiências vitamínicas (p. ex., tiamina, vitamina B_{12}). A combinação desses efeitos resulta na função digestiva prejudicada, relacionada, principalmente, com o dano crônico da mucosa gástrica e intestinal e pancreatite.

A perspectiva de longo prazo para pacientes etilistas com doença hepática é variável. O aspecto mais importante do tratamento é a abstinência do álcool. A taxa de sobrevida em 5 anos se aproxima de 90% nos abstêmios que estão livres de icterícia, ascite e hematêmese, mas cai para 50% a 60% em indivíduos que continuam a beber. Entre aqueles com doença hepática alcoólica em estágio terminal, as causas imediatas de morte são as seguintes:

- Insuficiência hepática
- Hemorragia gastrointestinal maciça
- Infecção intercorrente (à qual os indivíduos afetados estão predispostos)
- Síndrome hepatorrenal
- Carcinoma hepatocelular (3%-6% dos casos)

Resumo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença hepática alcoólica

- A doença hepática alcoólica apresenta três manifestações principais – esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose –, que podem ocorrer sozinhas ou combinadas.
- A cirrose geralmente se desenvolve após 10 anos ou mais de consumo intenso de álcool, entretanto, somente ocorre em uma pequena proporção dos etilistas crônicos; a cirrose alcoólica possui sinais e sintomas clínicos semelhantes à cirrose causada por hepatite viral.
- Os múltiplos efeitos patológicos do álcool incluem alterações no metabolismo lipídico, diminuição da exportação de lipoproteínas e lesão celular causada por espécies reativas de oxigênio e metabólitos do álcool.

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

A NAFLD é uma condição comum em que a doença hepática gordurosa se desenvolve em indivíduos que não consomem álcool. O fígado pode apresentar qualquer um dos três tipos de alterações discutidas anteriormente (esteatose, esteato-hepatite e cirrose), embora a média de inflamação seja menos proeminente do que na doença hepática alcoólica. O termo *esteato-hepatite não alcoólica (NASH)* é usado para descrever características clínicas evidentes de lesões hepáticas, como transaminases elevadas, e as características histológicas de hepatite já discutidas. A NAFLD está consistentemente associada à resistência à insulina e à síndrome metabólica (Cap. 8). Outras anormalidades comumente associadas são as seguintes:

- Diabetes tipo 2 (ou história familiar da condição)
- Obesidade, principalmente obesidade central (índice de massa corporal > 30 kg/m^2 em brancos e > 25kg/m^2 em asiáticos)
- Dislipidemia (hipertrigliceridemia, colesterol da lipoproteína de alta densidade [HDL-c] baixo, colesterol da lipoproteína de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

alta densidade [LDL-c] elevado)
- Hipertensão

Patogenia

Os eventos iniciais fundamentais na NAFLD parecem ser o desenvolvimento de obesidade e resistência à insulina, esta última tanto no tecido adiposo quanto no fígado. Esses fatores se combinam para aumentar a mobilização de ácidos graxos livres do tecido adiposo, que são retidos pelos hepatócitos, e para estimular a síntese de ácidos graxos dentro dos hepatócitos. Estima-se que mais de metade dos lipídeos encontrados em hepatócitos na NAFLD seja derivada do tecido adiposo, sendo a maioria do restante proveniente da síntese *de novo* nas células do fígado. O mecanismo exato de como o acúmulo de lipídeos nos hepatócitos predispõe ao desenvolvimento da NASH ainda não é conhecido e pode envolver vários mecanismos inter-relacionados. O excesso de lipídeos intra-hepáticos e seus intermediários metabólicos aumentam a resistência à insulina no fígado e sensibilizam os hepatócitos para os efeitos tóxicos das citocinas inflamatórias, que são produzidas em quantidades aumentadas no contexto da síndrome metabólica. Além disso, os hepatócitos em pacientes com NASH mostram evidência de ativação de inflamassomas, possivelmente devido a efeitos diretos ou indiretos de lipídeos específicos, levando à liberação local da citocina pró-inflamatória IL-1. Outros produtos do metabolismo lipídico parecem ser diretamente tóxicos aos hepatócitos; os mecanismos propostos incluem o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, a indução do estresse do RE e a interrupção da função mitocondrial. A lesão hepática resultante desses vários insultos causa a ativação de células estreladas, deposição de colágeno e fibrose hepática, que, juntamente com o dano contínuo dos hepatócitos, levam à NASH em estágio mais avançado.

Características Clínicas

A NAFLD é a causa mais comum de elevação incidental das transaminases séricas. A maioria dos indivíduos com esteatose é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

assintomática; os pacientes com esteato-hepatite ativa ou fibrose também podem ser assintomáticos, mas alguns podem apresentar fadiga, mal-estar, desconforto no quadrante superior direito ou sintomas mais graves de doença hepática crônica. A biópsia do fígado é necessária para identificar a NASH e distingui-la da NAFLD não complicada. Felizmente, a frequência de progressão da esteatose para a esteato-hepatite ativa e então da esteato-hepatite ativa para cirrose é baixa (Fig. 16.19). No entanto, a NAFLD é considerada um contribuinte significativo para a patogenia da cirrose "criptogênica". Como elas compartilham fatores de risco comuns, a incidência de doença arterial coronariana também é aumentada em pacientes com NAFLD.

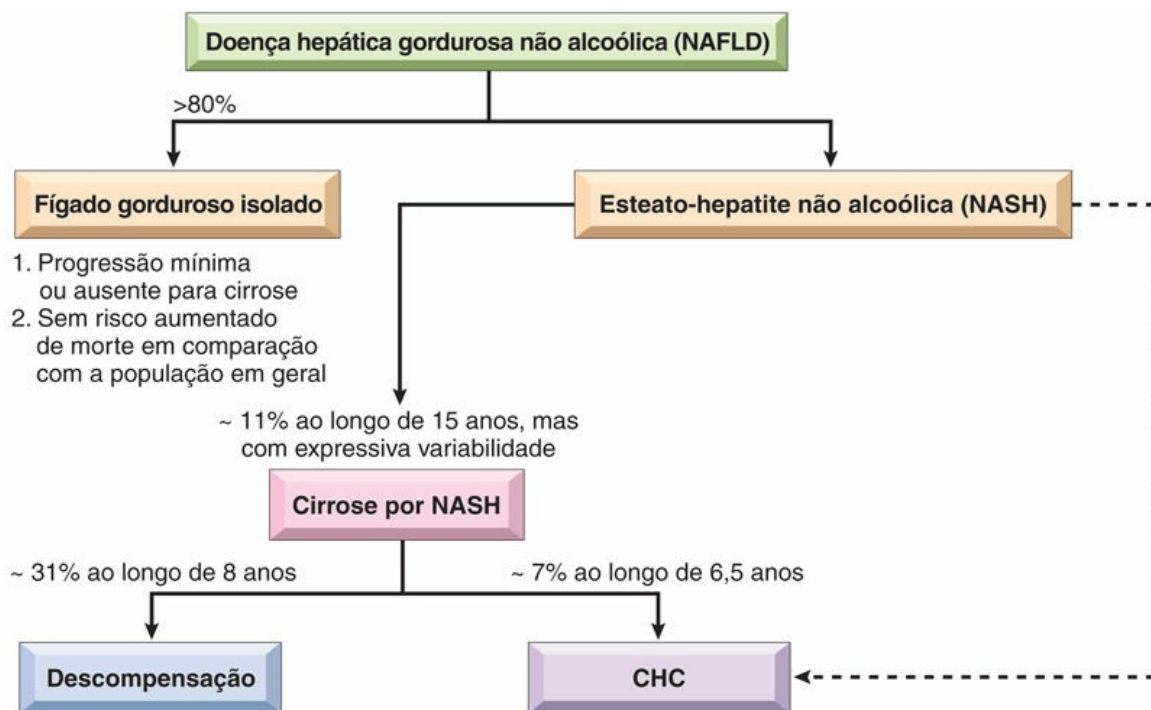



FIGURA 16.19 História natural da doença hepática gordurosa não alcoólica. A doença hepática gordurosa isolada mostra risco mínimo de progressão para cirrose ou aumento da mortalidade, enquanto a esteato-hepatite não alcoólica mostra aumento da mortalidade geral, bem como aumento do risco de cirrose e carcinoma hepatocelular. *DM*, diabetes melito.

A terapia atual é direcionada para a redução da obesidade e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

reversão da resistência à insulina. As modificações no estilo de vida que levam à perda de peso (dieta e exercícios) parecem ser a forma mais eficaz de tratamento.

A NAFLD pediátrica está se tornando um problema crescente à medida que a obesidade e a síndrome metabólica alcançam proporções epidêmicas. Em crianças, o surgimento das lesões histológicas é um pouco diferente, uma vez que a inflamação e as cicatrizes tendem a ser mais proeminentes nos tratos portais e nas regiões periportais, predominando os infiltrados mononucleares em vez dos infiltrados neutrofílicos.

Resumo

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

- A doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) está associada à síndrome metabólica, obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia e/ou hipertensão arterial.
- A NAFLD pode apresentar todas as alterações associadas à doença alcoólica do fígado: esteatose, esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e cirrose, embora as características da esteato-hepatite (como tumefação de hepatócitos, corpúsculos de Mallory-Denk e infiltração de neutrófilos) frequentemente sejam menos proeminentes do que na lesão relacionada com o álcool.
- A NAFLD pediátrica é cada vez mais reconhecida à medida que a epidemia de obesidade se alastra para grupos de idade pediátrica, embora seu padrão histológico seja um pouco diferente do observado em adultos.

Doenças hepáticas metabólicas hereditárias

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Embora existam muitas doenças hepáticas metabólicas hereditárias, apenas algumas entidades relativamente comuns e patogenicamente interessantes são discutidas aqui: hemocromatose hereditária, doença de Wilson e deficiência de alfa-1-antitripsina (α_1AT).

Hemocromatose

A hemocromatose é causada por absorção excessiva de ferro, que é principalmente depositado em órgãos parenquimatosos como fígado e pâncreas, bem como no coração, articulações e órgãos endócrinos. Ela resulta mais comumente de uma doença hereditária, a *hemocromatose hereditária*. Quando o acúmulo de ferro ocorre como consequência da administração parenteral de ferro, geralmente na forma de transfusões, é chamada *hemocromatose adquirida*. A sobrecarga secundária de ferro também pode complicar doenças associadas à eritropoese persistente e ineficaz, particularmente talassemia e síndromes mielodisplásicas (Cap. 12).

Conforme discutido no Capítulo 12, o conteúdo total de ferro corporal varia de 2 a 6 g em adultos normais; cerca de 0,5 g é armazenado nos hepatócitos. Na hemocromatose grave, o ferro total pode exceder 50 g, um terço dos quais se acumula no fígado. Os casos totalmente desenvolvidos exibem (1) cirrose micronodular; (2) diabetes melito (até 80% dos pacientes); e (3) pigmentação cutânea anormal (até 80% dos pacientes).

Patogenia

Como não há uma excreção regulada de ferro do corpo, o conteúdo corporal total de ferro é fortemente regulado pela absorção intestinal. Conforme discutido no Capítulo 12, a hepcidina é um hormônio peptídico circulante que atua como um regulador negativo fundamental da absorção intestinal de ferro. **Diversas mutações em vários genes foram descritas na hemocromatose hereditária, todas elas reduzindo os níveis de hepcidina ou diminuindo sua função.** Seja qual for o defeito subjacente, o resultado final é aumento na absorção intestinal de ferro dietético, levando a acúmulo de 0,5 a 1 g de ferro por ano.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O gene mais frequentemente mutado em pacientes com hemocromatose hereditária é o *HFE*, que está localizado no cromossomo 6 perto do agrupamento de genes *HLA*. O *HFE* codifica uma molécula semelhante HLA classe I que regula a síntese de hepcidina nos hepatócitos. A mutação mais comum de *HFE* é uma substituição cisteína-por-tirosina no aminoácido 282 (C282Y). Esta mutação, que inativa a proteína HFE, está presente em mais de 70% dos pacientes diagnosticados com hemocromatose hereditária e é mais comum em populações europeias. Várias outras mutações também podem dar origem à hemocromatose, incluindo outras mutações em HFE, bem como mutações no receptor de transferrina 2 e na própria hepcidina. A condição clínica associada é mais branda com algumas dessas mutações alternativas e mais grave com outras, às vezes manifestando-se em adultos jovens ou mesmo durante a infância.

Qualquer que seja a causa subjacente, o aparecimento da doença ocorre tipicamente depois do acúmulo de 20 g de ferro de depósito. O ferro excessivo parece ser diretamente tóxico para os tecidos do hospedeiro. Os mecanismos de lesão hepática incluem os seguintes:

- Peroxidação lipídica através de reações de radicais livres catalisadas pelo ferro.
- Estimulação da formação de colágeno por ativação de células hepáticas estreladas.
- Dano ao DNA por espécies reativas de oxigênio, levando a lesão celular letal ou predisposição ao CHC.

Os efeitos deletérios do ferro nas células que não são fatalmente lesionadas são reversíveis, e a remoção do excesso de ferro com o tratamento promove a recuperação da função do tecido.

Morfologia

As alterações morfológicas na hemocromatose grave caracterizam-se principalmente por (1) **deposição de hemossiderina** no tecido

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dos seguintes órgãos (em ordem decrescente de gravidade): fígado, pâncreas, miocárdio, hipófise, glândula suprarrenal, glândulas tireoide e paratireoide, articulações e pele; (2) **cirrose**; e (3) **fibrose pancreática**. No fígado, o ferro torna-se evidente primeiro como grânulos amarelo-dourados de hemossiderina no citoplasma de hepatócitos periportais, que podem ser corados histoquimicamente com azul da Prússia (Fig. 16.20). Com o aumento da carga de ferro, há deposição progressiva no restante do lóbulo hepático, no epitélio do ducto biliar e nas células de Kupffer. Nesta fase, o fígado costuma estar ligeiramente aumentado e com coloração marrom-chocolate. Septos fibrosos se desenvolvem lentamente, unindo os tratos portais uns aos outros e levando, por fim, à **cirrose** em um fígado intensamente pigmentado (de marrom-escuro a preto).

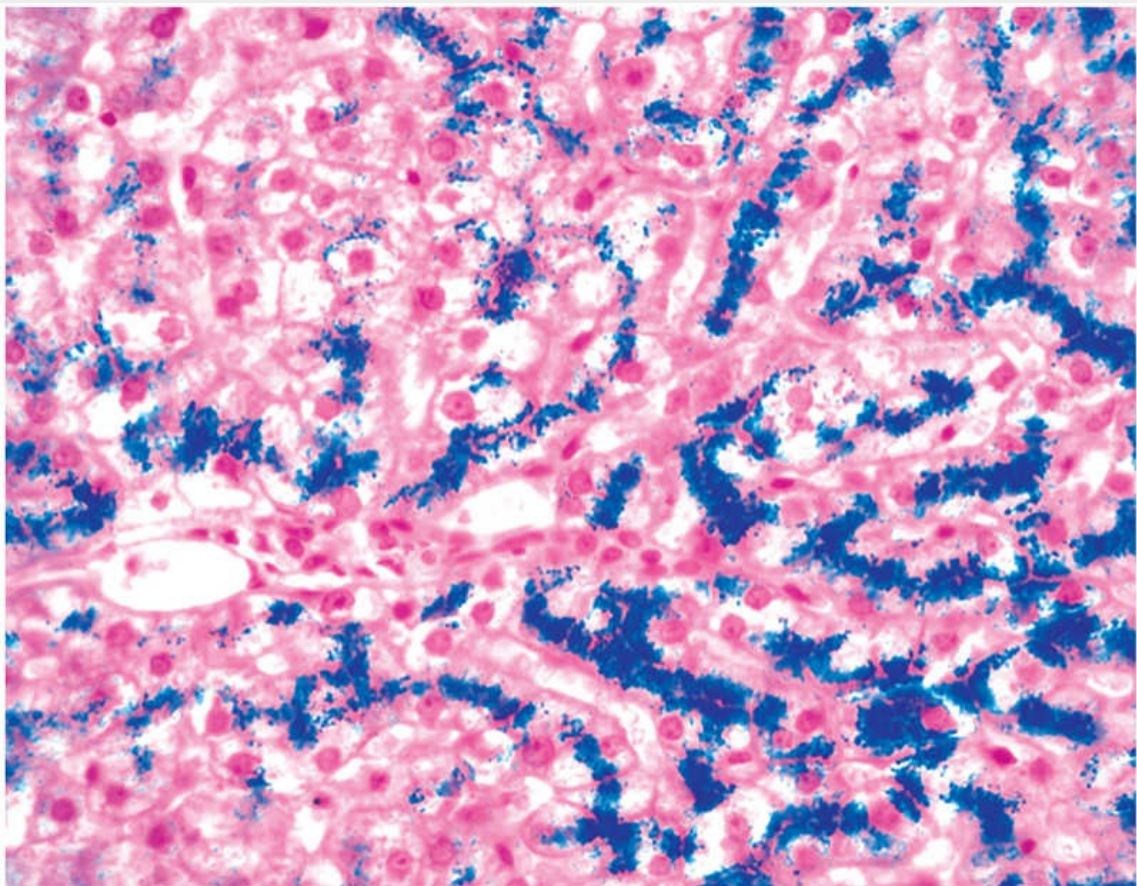



FIGURA 16.20 Hemocromatose hereditária. Nesta seção histológica, com coloração do azul da Prússia, o ferro hepatocelular

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mostra-se azulado. A arquitetura parenquimatosa é normal nesta fase da doença, mesmo com uma quantidade de ferro tão abundante.

O **pâncreas** também se torna pigmentado, desenvolve fibrose intersticial difusa e pode apresentar atrofia parenquimatosa. A hemossiderina é encontrada nas células acinares e nas células das ilhotas e, às vezes, no estroma fibroso intersticial. O **coração** frequentemente está aumentado, com grânulos de hemossiderina dentro das fibras miocárdicas. A pigmentação pode causar uma marcante coloração amarronzada no miocárdio. Pode aparecer uma delicada fibrose intersticial. Embora a **pigmentação da pele** seja parcialmente atribuível à deposição de hemossiderina nos macrófagos e fibroblastos dérmicos, a maior parte da coloração resulta do aumento da produção de melanina epidérmica. A combinação desses pigmentos faz com que a pele fique com uma coloração cinza-ardósia. Com a deposição de hemossiderina nos revestimentos sinoviais das articulações, pode ocorrer uma sinovite aguda. Também há deposição excessiva de pirofosfato de cálcio, o que danifica a cartilagem articular e, às vezes, produz poliartrite incapacitante, denominada *pseudogota*. Com o início da cirrose, os testículos podem tornar-se atróficos.

Características Clínicas

Os sintomas geralmente aparecem mais cedo nos homens do que nas mulheres, uma vez que o sangramento menstrual limita o acúmulo de ferro até a menopausa. Isso resulta em uma proporção entre homens e mulheres de sobrecarga de ferro clinicamente significativa de aproximadamente 5:1 a 7:1. Na forma mais comum causada por mutações de *HFE*, os sintomas geralmente aparecem nas quinta e sexta décadas de vida em homens e mais tarde em mulheres. Com a triagem da população, tornou-se claro que a homozigosidade para a mutação mais comum de *HFE* (C282Y) mostra penetrância variável; assim, o desenvolvimento da doença não é inevitável, presumivelmente porque outros fatores genéticos e ambientais influenciam a taxa de acumulação de ferro.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As principais manifestações incluem hepatomegalia, dor abdominal, pigmentação da pele (particularmente em áreas expostas ao sol), perturbação na homeostasia da glicose ou diabetes melito franco devido à destruição de ilhotas pancreáticas, disfunção cardíaca (arritmias, cardiomiopatia) e artrite atípica. Em alguns pacientes, a queixa de apresentação é o hipogonadismo (p. ex., amenorreia em mulheres, impotência e perda da libido nos homens). Conforme observado, a doença clinicamente aparente é mais comum em homens e raramente se torna evidente antes dos 40 anos de idade. A morte pode resultar de cirrose ou doença cardíaca. Naqueles com doença não tratada, o risco de CHC é 200 vezes maior, possivelmente por causa do dano hepático contínuo e dos efeitos genotóxicos dos oxidantes gerados pelo ferro no fígado.

Felizmente, a hemocromatose pode ser diagnosticada muito antes da ocorrência de dano irreversível ao tecido. A triagem de membros da família de probandos é importante. Os heterozigotos também acumulam ferro excessivo, mas não a um nível que provoque danos significativos aos tecidos. Atualmente, a maioria dos pacientes com hemocromatose é diagnosticada no estágio subclínico e pré-cirrótico devido às medidas rotineiras de medição do ferro sérico (como parte de outro estudo diagnóstico). A flebotomia regular resulta na remoção constante do excesso de ferro do tecido e, com este tratamento simples, a expectativa de vida é normal.

Doença de Wilson

A doença de Wilson é um distúrbio autossômico recessivo causado pela mutação do gene *ATP7B*, o que resulta em insuficiência de excreção de cobre na bile e na incapacidade de incorporação de cobre na ceruloplasmina. Este distúrbio é marcado pelo acúmulo de níveis tóxicos de cobre em muitos tecidos e órgãos, principalmente no fígado, cérebro e olhos. Em geral, 40% a 60% do cobre ingerido (2-5 mg/dia) é absorvido no duodeno e no intestino delgado proximal, de onde é transportado complexado com albumina e histidina para o fígado. Aqui, o cobre livre se dissocia e é captado por hepatócitos, onde o cobre é incorporado em enzimas e α_2-globulina

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(apoceruloplasmina) para formar a *ceruloplasmina*, que é secretada no sangue. A ceruloplasmina transporta 90% a 95% do cobre plasmático. A ceruloplasmina circulante é, por fim, desialilada, endocitada pelo fígado e degradada dentro dos lisossomos; após isso, o cobre liberado é excretado na bile. Esta via de degradação/excreção é a principal rota de eliminação de cobre.

O gene *ATP7B*, localizado no cromossomo 13, codifica uma ATPase transmembrana transportadora de cobre que é expressa na membrana canalicular dos hepatócitos. A grande maioria de pacientes com doença de Wilson é heterozigota, composta por diferentes mutações de perda de função que afetam cada alelo de *ATP7B*. A frequência geral de alelos mutados é de 1:100 e a prevalência da doença é de aproximadamente 1:30.000 a 1:50.000. A perda de função da proteína ATP7B prejudica o transporte de cobre para a bile e a incorporação de cobre na ceruloplasmina, que não é secretada na sua forma de apoceruloplasmina. Essas anormalidades levam ao acúmulo de cobre no fígado e a uma diminuição da ceruloplasmina plasmática. O acúmulo de cobre causa lesão hepática através da produção de espécies reativas de oxigênio pela reação de Fenton (Cap. 3). Com o tempo, o cobre não ligado à ceruloplasmina é liberado dos hepatócitos lesionados na circulação, causando hemólise de células vermelhas e permitindo que o cobre se deposite em outros tecidos, como cérebro, córneas, rins, ossos, articulações e glândulas paratireoides. Concomitantemente, a excreção urinária de cobre aumenta de forma acentuada a partir de seus níveis mínimos normais.

Morfologia

O fígado muitas vezes sofre o impacto da lesão. As alterações hepáticas são variáveis, podendo ser relativamente discretas ou intensas e são semelhantes a muitos outros processos patológicos. Pode haver **alteração gordurosa (esteatose)** discreta a moderada associada à necrose focal dos hepatócitos. A **hepatite aguda e fulminante** pode se assemelhar a hepatite viral aguda. A **hepatite crônica** na doença de Wilson apresenta inflamação moderada a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

grave e necrose dos hepatócitos, áreas de alteração gordurosa e características de esteato-hepatite (tumefação de hepatócitos com corpúsculos de Mallory-Denk proeminentes). Em casos avançados, pode-se observar **cirrose**. A deposição de cobre nos hepatócitos pode ser demonstrada por colorações especiais (coloração com rodamina para cobre, coloração com orceína para proteína associada ao cobre).

A lesão tóxica no cérebro afeta principalmente os gânglios basais. Quase todos os pacientes com comprometimento neurológico desenvolvem lesões oculares chamadas ***anéis de Kayser-Fleischer***, depósitos de cobre, verdes a acastanhados, na membrana de Descemet no limbo da córnea.

Características Clínicas

A idade de início e a apresentação clínica da doença de Wilson são extremamente variáveis. Os sintomas costumam se manifestar entre 6 e 40 anos de idade. A doença hepática, aguda ou crônica, é uma característica de apresentação comum. As manifestações neuropsiquiátricas são as características iniciais na maioria dos casos restantes e decorrem da deposição de cobre nos gânglios basais.

O diagnóstico de doença de Wilson baseia-se em baixos níveis séricos de ceruloplasmina, aumento do teor de cobre hepático (o teste mais sensível) e aumento da excreção urinária de cobre (o teste mais específico). O teor de cobre hepático superior a 250 μg, por grama de peso seco de fígado, é considerado diagnóstico, mas tem sensibilidade de apenas cerca de 80%. Naqueles com níveis mais reduzidos de cobre hepático, o diagnóstico depende de outras anormalidades, como cobre urinário elevado, ceruloplasmina sérica baixa e presença de anéis Kayser-Fleischer. Ao contrário da hemocromatose hereditária, em que o número limitado de variantes genéticas torna o teste genético bastante simples, o grande número de mutações causais diferentes no *ATP7B7* complica o uso do sequenciamento de DNA como um teste de diagnóstico. Os níveis séricos de cobre também não têm valor diagnóstico, pois podem estar baixos, normais ou elevados, dependendo do estágio da doença hepática.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O reconhecimento precoce e a terapia de longo prazo de quelação de cobre (com D-penicilamina ou trientina) ou terapia à base de zinco (que inibe a absorção de cobre no intestino) alteraram drasticamente o curso de deterioração progressiva usual. Indivíduos com hepatite ou cirrose avançada requerem transplante de fígado, que pode ser curativo.

Deficiência de α_1-Antitripsina

A deficiência de α_1-antitripsina é um distúrbio autossômico recessivo marcado por níveis muito reduzidos de α_1- antitripsina circulante (α_1AT) que é causada por mutações que levam ao erro no dobramento da α_1AT. A função principal da α_1AT é inibir proteases, particularmente a elastase de neutrófilos, a catepsina G e a proteinase 3, que são liberadas dos neutrófilos em locais de inflamação. A disfunção de α_1AT leva ao desenvolvimento de enfisema pulmonar porque a atividade de proteases destrutivas não é inibida (Cap. 13). Também provoca doença hepática como consequência do acúmulo hepatocelular da proteína α_1AT erroneamente dobrada.

A α_1AT é uma pequena glicoproteína plasmática de 394 aminoácidos sintetizada predominantemente pelos hepatócitos. O gene, localizado no cromossomo 14, é muito polimórfico. Foram identificadas pelo menos 75 variantes da α_1AT, denotadas alfabeticamente por sua migração relativa em um gel isoelétrico. A notação geral é "Pi", de "inibidor de protease", e uma letra do alfabeto para a posição no gel; duas letras indicam o genótipo dos dois alelos. O genótipo mais comum é PiMM, ocorrendo em 90% dos indivíduos (o "tipo selvagem").

A mutação clinicamente significativa mais comum é PiZ; os homozigotos para PiZZ têm níveis de α_1AT circulantes que equivalem a apenas 10% do normal. Esses indivíduos correm alto risco de desenvolver a doença clínica. Os alelos variantes são codominantes e, consequentemente, os heterozigotos para PiMZ têm níveis plasmáticos intermediários de α_1AT. Entre os indivíduos com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ascendência proveniente do norte da Europa, o estado PiZZ afeta 1 em cada 1.800 nascidos vivos. Devido à apresentação precoce da doença hepática, a deficiência de α_1AT é o transtorno hepático genético mais comumente diagnosticado em lactentes e crianças.

Patogenia

O polipeptídio PiZ é propenso a dobramento anormal e agregação devido a uma única substituição de aminoácido glutamina por lisina na posição 342 (E342K). Isso, por sua vez, cria estresse do retículo endoplasmático e desencadeia a resposta de proteína mal dobrada, o que, em última instância, leva à apoptose. Vale ressaltar que o dano no fígado é causado por dobramento anormal da proteína, enquanto o dano pulmonar, que leva ao enfisema, decorre da perda da função α_1AT e da atividade excessiva da protease. Embora todos os indivíduos com o genótipo PiZZ acumulem α_1AT-Z no retículo endoplasmático de hepatócitos, apenas 10% a 15% desenvolvem doença hepática clínica manifesta; assim, outros fatores genéticos ou fatores ambientais também devem desempenhar papel no desenvolvimento da doença hepática.

Morfologia

A deficiência de α1-antitripsina é caracterizada pela presença de **inclusões globulares** citoplasmáticas esféricas a ovais em hepatócitos, que são fortemente positivas ao ácido periódico de Schiff (PAS) e resistentes à diastase (Fig. 16.21). Os hepatócitos periportais são os mais acometidos nas formas precoce e branda da doença, com hepatócitos lobulares centrais sendo afetados posteriormente ou na doença mais grave. Outras características patológicas variam: indo desde hepatite e fibrose até cirrose desenvolvida.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

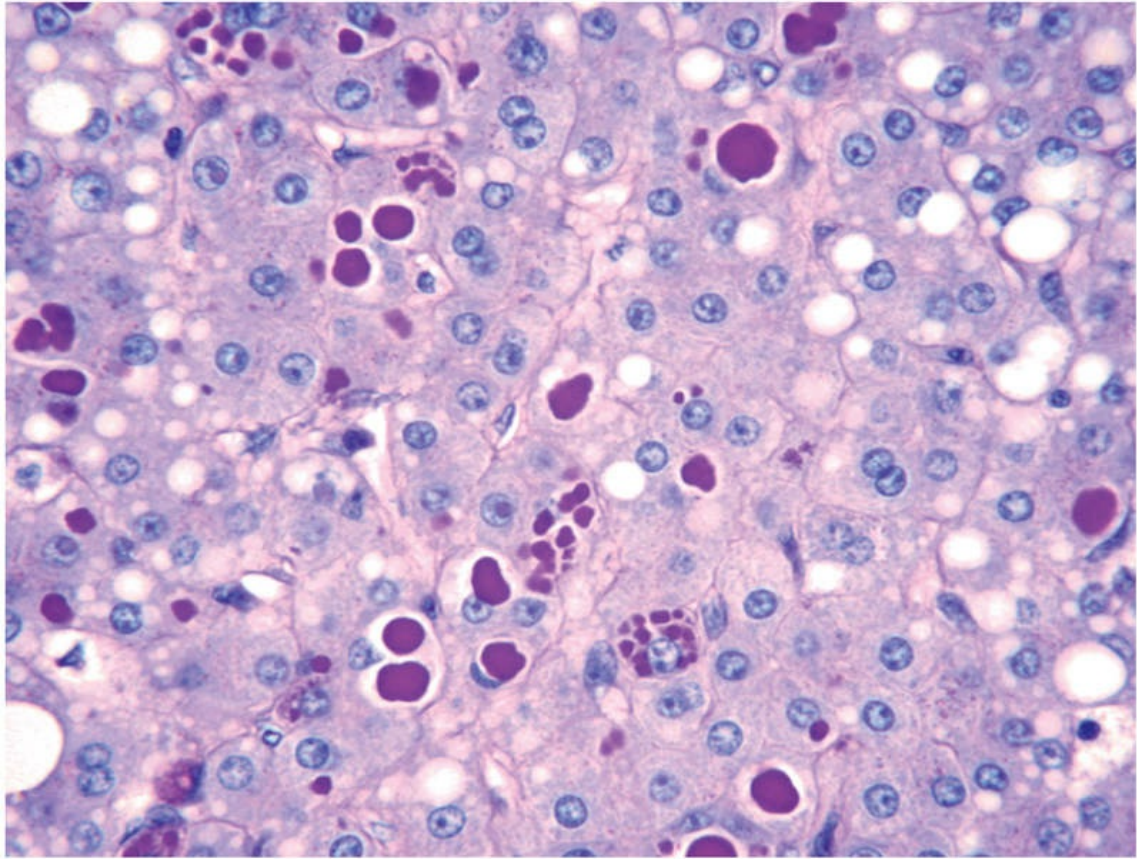



FIGURA 16.21 Deficiência de α_1-antitripsina. Coloração do fígado pelo método do ácido periódico de Schiff (PAS) após digestão pela diastase, com destaque para a cor magenta dos característicos grânulos citoplasmáticos.

Características Clínicas

A hepatite neonatal com icterícia colestática aparece em 10% a 20% dos recém-nascidos com a disfunção de α_1AT. Na adolescência, os sintomas de apresentação podem estar relacionados com hepatite ou cirrose. Os ataques de hepatite podem diminuir, com aparente recuperação completa, ou podem tornar-se crônicos e levar progressivamente a cirrose. Por outro lado, a doença pode permanecer em silêncio até que a cirrose apareça na meia-idade ou mais tarde. O CHC se desenvolve em 2% a 3% dos adultos homozigóticos PiZZ, geralmente no quadro de cirrose. O tratamento definitivo para a doença hepática grave é o transplante de fígado. Nos pacientes com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

doença pulmonar, é crucial evitar o tabagismo, uma vez que este resulta no acúmulo de neutrófilos e na liberação de elastase no pulmão que não é inativada devido à falta de α_1AT. A ação das proteases derivadas de neutrófilos, sem resistência, destrói as fibras elásticas nas paredes alveolares, levando ao enfisema (Cap. 13).

Resumo

Doença hepática metabólica hereditária

- A hemocromatose é mais comumente causada por mutações no gene *HFE* e, menos comumente, por mutações em outros genes; todas as mutações resultam em diminuição dos níveis ou da função da hepcidina e em aumento da captação de ferro intestinal. É caracterizada por acúmulo de ferro no fígado, pâncreas e outros tecidos.
- A doença de Wilson é causada por mutações de perda de função no transportador de íons metálicos ATP7B, o que resulta em acúmulo de cobre no fígado, cérebro (particularmente nos gânglios basais) e olhos (anéis de Kayser-Fleischer).
- Os efeitos da doença de Wilson sobre o fígado são diversos, apresentando alterações que variam desde necrose hepática maciça aguda a doença hepática gordurosa e hepatite crônica e cirrose.
- A deficiência de α_1AT é uma doença em que as mutações em α_1AT conduzem ao seu dobramento anormal, causando toxicidade hepática e um déficit funcional de α_1AT no plasma. Esta deficiência coloca os indivíduos afetados em alto risco de enfisema pulmonar, particularmente os fumantes, devido aos efeitos, sem oposição, das proteases liberadas dos neutrófilos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Síndromes colestáticas

A bile possui duas funções principais: (1) a emulsificação da gordura dietética no lúmen do intestino através da ação detergente dos sais biliares e (2) a eliminação de bilirrubina, excesso de colesterol, xenobióticos e outros produtos de eliminação que são insuficientemente hidrossolúveis para serem excretados na urina. Os processos que interferem na excreção da bile levam à *icterícia* e ao *icterus*, devido à retenção de bilirrubina, e à *colestase* (discutida mais adiante).

A icterícia pode ocorrer em quadros de aumento da produção de bilirrubina (p. ex., hemólise extravascular de hemácias), disfunção de hepatócitos (p. ex., hepatite) ou obstrução do fluxo da bile (p. ex., cálculos biliares obliterantes), e todas essas condições podem perturbar o equilíbrio entre a produção e a depuração de bilirrubina (resumidos na Tabela 16.4). O metabolismo da bilirrubina pelo fígado ocorre em quatro etapas: captação da circulação; armazenamento intracelular; conjugação com ácido glicurônico e excreção biliar. Estas etapas serão discutidas a seguir.

Tabela 16.4

Principais Causas da Icterícia

Hiperbilirrubinemia Predominantemente Não Conjugada

Excesso de Produção de Bilirrubina

Anemias hemolíticas
Reabsorção de sangue proveniente de hemorragia interna (p. ex., sangramento do trato digestivo, hematomas)
Eritropoese ineficaz (p. ex., anemia perniciosa, talassemia)

Captação Hepática Reduzida

Interferência de fármacos nos sistemas de transporte da membrana

Conjugação Prejudicada de Bilirrubina

Icterícia fisiológica do recém-nascido
Doença hepatocelular difusa (p. ex., hepatite viral ou induzida por fármacos, cirrose)

Hiperbilirrubinemia Predominantemente Conjugada

Excreção Hepatocelular Reduzida

Disfunção da membrana canalicular induzida por medicamentos (p. ex., contraceptivos orais, ciclosporina)
Lesão ou toxicidade hepatocelular (p. ex., hepatite viral ou induzida por medicamentos, nutrição parenteral total, infecção sistêmica)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Fluxo Biliar Intra-hepático ou Extra-Hepático Prejudicado

Destruição inflamatória de ductos biliares intra-hepáticos (p. ex., cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, doença enxerto contra hospedeiro, transplante de fígado)
Cálculos biliares
Compressão externa (p. ex., carcinoma do pâncreas)

Formação da Bilirrubina e da Bile

A bilirrubina é o produto final da degradação do grupo heme (Fig. 16.22). Aproximadamente 85% da produção diária (0,2-0,3g) é derivada da quebra de hemácias senescentes por macrófagos no baço, fígado e medula óssea. O restante é derivado do *turnover* de heme hepático ou hemoproteínas (p. ex., os citocromos P-450) e da destruição de precursores de eritrócitos na medula óssea (Cap. 12). Qualquer que seja a fonte, a heme oxigenase intracelular oxida o heme em biliverdina (passo 1 na Fig. 16.22), que é imediatamente reduzida a bilirrubina pela biliverdina redutase.* A bilirrubina assim formada é liberada e se liga à albumina sérica (passo 2), o que é crucial, uma vez que a bilirrubina é praticamente insolúvel em soluções aquosas ao pH fisiológico e também altamente tóxica para os tecidos. A albumina transporta a bilirrubina para o fígado, onde a bilirrubina é captada nos hepatócitos (passo 3) e conjugada com uma ou duas moléculas de ácido glicurônico por meio da bilirrubina uridina difosfato (UDP) glicuronil-transferase (UGT1A1, passo 4) no retículo endoplasmático. Os glicuronídeos de bilirrubina atóxicos e hidrossolúveis são então excretados na bile.† A maioria dos glicuronídeos de bilirrubina é desconjugada no lúmen intestinal por β-glicuronidases bacterianas e degradada em urobilinogênios incolores (passo 5). Os urobilinogênios e o resíduo de pigmento intacto são, em grande parte, excretados nas fezes.‡ Aproximadamente 20% dos urobilinogênios formados são reabsorvidos no íleo e no cólon, retornados ao fígado e reexcretados na bile. Uma pequena quantidade de urobilinogênio reabsorvido é excretada na urina.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

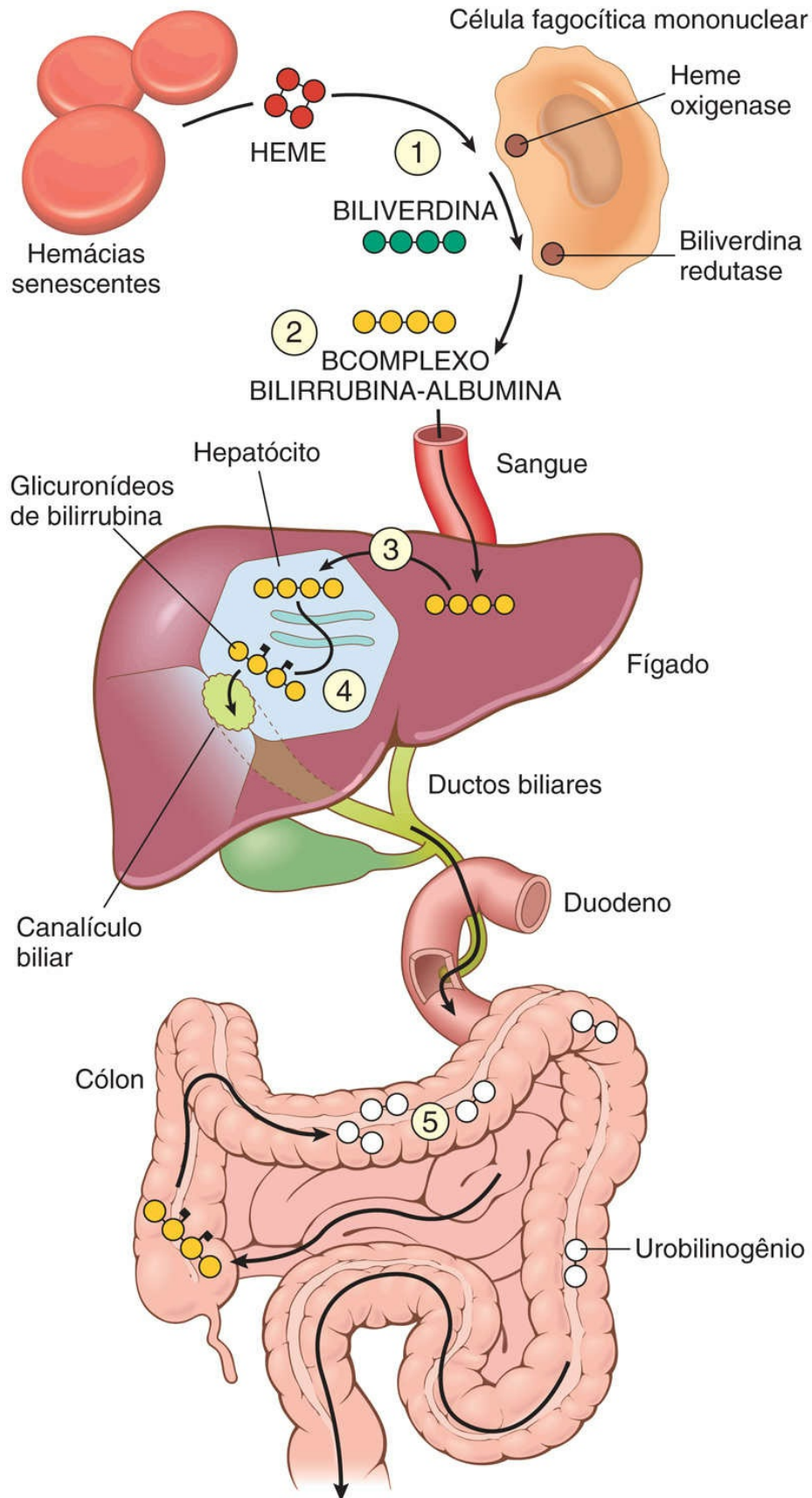



FIGURA 16.22 Metabolismo e eliminação da bilirrubina.

Dois terços dos materiais orgânicos na bile são sais biliares, que são formados pela conjugação de ácidos biliares com taurina ou glicina. Os ácidos biliares, os principais produtos catabólicos do colesterol, são uma família de esteróis hidrossolúveis com cadeias laterais carboxiladas. Os principais ácidos biliares humanos são o ácido cólico e o ácido quenodesoxicólico. Os ácidos biliares são detergentes altamente eficazes. O seu papel fisiológico primário é solubilizar os lipídeos insolúveis em água secretados por hepatócitos na bile e também solubilizar os lipídeos provenientes da dieta no lúmen intestinal. Dos ácidos biliares secretados, conjugados ou não conjugados, 95% são reabsorvidos do lúmen intestinal e recirculam para o fígado (*circulação êntero-hepática*), ajudando, assim, a manter um grande reservatório endógeno de ácidos biliares para fins digestivos e excretores.

Fisiopatologia da Icterícia

Tanto a bilirrubina não conjugada como a bilirrubina conjugada (glicuronídeos de bilirrubina) podem se acumular sistematicamente. Conforme discutido anteriormente, a bilirrubina não conjugada é praticamente insolúvel e fortemente ligada à albumina. Como resultado, ela não pode ser excretada na urina, mesmo quando os níveis sanguíneos são elevados. Normalmente, uma quantidade muito pequena de bilirrubina não conjugada está presente como um ânion livre de albumina no plasma. Se os níveis de bilirrubina não conjugada aumentarem, esta fração não ligada pode se difundir para os tecidos, particularmente para o cérebro de lactentes e produzir lesões tóxicas. A fração plasmática não ligada aumenta na doença hemolítica grave ou quando fármacos ligadores de proteínas deslocam a bilirrubina da albumina. Assim, a doença hemolítica do recém-nascido (eritroblastose fetal) pode levar ao acúmulo de bilirrubina não conjugada no cérebro, o que pode causar danos neurológicos graves, denominados *kernicterus* (Cap. 7). Em contraposição, a bilirrubina conjugada é hidrossolúvel, não tóxica e apenas frouxamente ligada à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

albumina. Devido à sua solubilidade e associação fraca à albumina, o excesso de bilirrubina conjugada no plasma pode ser excretado na urina.

Os níveis séricos de bilirrubina no adulto normal variam entre 0,3 e 1,2 mg/dL. A icterícia torna-se evidente quando os níveis séricos de bilirrubina aumentam acima de 2 a 2,5 mg/dL; níveis elevados como 30 a 40 mg/dL podem ocorrer na doença grave. As causas da hiperbilirrubinemia conjugada e não conjugada diferem e, portanto, a medição de ambas as formas é importante na avaliação de um paciente com icterícia.

Defeitos no Metabolismo da Bilirrubina Hepatocelular

Icterícia Neonatal

Como a maquinaria hepática para a conjugação e excreção de bilirrubina não amadurece totalmente até cerca de 2 semanas de idade, quase todos os recém-nascidos desenvolvem hiperbilirrubinemia não conjugada, transitória e discreta, denominada *icterícia neonatal* ou *icterícia fisiológica do recém-nascido*. Isso pode ser exacerbado pela amamentação, devido à ação de enzimas, presentes no leite materno, que desconjugam a bilirrubina. No entanto, a icterícia que se mantém no recém-nascido é anormal e é discutida mais adiante na seção “Colestase Neonatal”.

Hiperbilirrubinemias Hereditárias

A icterícia também pode ter origem em erros congênitos do metabolismo, incluindo os seguintes:

- A *síndrome de Gilbert* é uma condição hereditária comum (7% da população) que se manifesta como hiperbilirrubinemia não conjugada, oscilante, de gravidade variável. A causa primária é uma diminuição discreta dos níveis hepáticos de glucuronosiltransferase atribuída a uma mutação no gene codificador, *UGT1A1*; polimorfismos no gene podem desempenhar um papel na expressão variável desse distúrbio.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A síndrome de Gilbert não está associada a nenhuma morbidade. Em contrapartida, a deficiência grave de glucuronosiltransferase causa uma doença rara denominada *síndrome de Crigler-Najjar Tipo 1* que é fatal na infância.

- A *síndrome de Dubin-Johnson* resulta de um defeito autossômico recessivo na proteína de transporte responsável pela excreção hepatocelular de glicuronídeos de bilirrubina através da membrana canalicular. Os indivíduos afetados exibem hiperbilirrubinemia conjugada. Além de ter um fígado altamente pigmentado (devido aos metabólitos de epinefrina polimerizados, não à bilirrubina) e hepatomegalia, os pacientes são normais.

Colestase

A colestase é uma condição causada por obstrução extra-hepática ou intra-hepática dos canais biliares ou por defeitos na secreção da bile pelos hepatócitos. Os pacientes podem ter icterícia, prurido, xantomas de pele (concentração focal de colesterol) ou sintomas relacionados com a má-absorção intestinal, incluindo deficiências nutricionais das vitaminas lipossolúveis A, D ou K. Um achado laboratorial característico é a elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina e γ-glutamil transpeptidase (GGT), enzimas que estão presentes nas membranas apicais de hepatócitos e colangiócitos.

Morfologia

As características morfológicas da colestase dependem de sua gravidade, duração e causa subjacente. O acúmulo de pigmento biliar no parênquima hepático é comum à colestase obstrutiva e à não obstrutiva (Fig. 16.23). Tampões alongados de bile verde-amarronzados são visíveis no canalículo biliar dilatado. A ruptura dos canalículos leva ao extravasamento da bile, que é rapidamente fagocitada pelas células de Kupffer. Gotículas de pigmento biliar também se acumulam dentro dos hepatócitos, que podem assumir

******ebook converter DEMO Watermarks*******

uma aparência fina e espumosa chamada ***degeneração plumosa***. Além disso, podem ser observados hepatócitos apoptóticos ocasionais.

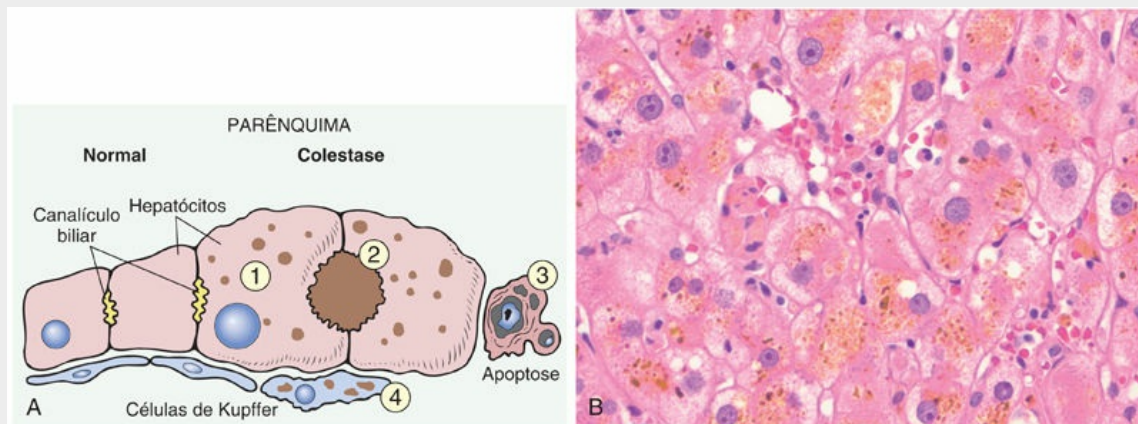



FIGURA 16.23 Colestase. (A) Características morfológicas da colestase (*direita*) e comparação com um fígado normal (*esquerda*). Os hepatócitos colestáticos (1) estão aumentados e estão associados a espaços canaliculares dilatados (2). Células apoptóticas (3) podem ser observadas e as células de Kupffer (4) muitas vezes contêm pigmentos biliares regurgitados. (B) Colestase, mostrando o característico acúmulo de pigmentos biliares no citoplasma.

Obstrução do Ducto Biliar e Colangite Ascendente

A causa mais comum da obstrução do ducto biliar em adultos é a colelitíase extra-hepática (cálculos biliares, discutidos posteriormente), seguida de malignidades que resultam em obstruções e estenoses pós-cirúrgicas. As condições obstrutivas em crianças incluem atresia biliar, fibrose cística, cistos do colédoco (uma anomalia cística da árvore biliar extra-hepática) e síndromes em que há insuficiência intra-hepática dos ductos biliares (síndrome de escassez de ducto biliar). As características morfológicas iniciais da colestase já foram discutidas e são inteiramente reversíveis com a correção da obstrução. A obstrução prolongada pode levar à cirrose biliar, discutida posteriormente.

A *colangite ascendente*, a infecção bacteriana secundária da árvore

******ebook converter DEMO Watermarks*******

biliar, pode complicar a obstrução do ducto. Os organismos entéricos, como coliformes e enterococos, são os agentes agressores comuns. A colangite geralmente se apresenta com febre, calafrios, dor abdominal e icterícia. A forma mais grave de colangite é a *colangite supurativa*, na qual a bile purulenta preenche e distende os ductos biliares. Como a sepse, e não a colestase, tende a dominar este processo potencialmente grave, a avaliação diagnóstica e a intervenção imediatas são imperativas.

Uma vez que a obstrução biliar extra-hepática frequentemente é passível de tratamento cirúrgico, o diagnóstico correto e rápido é crucial. Por outro lado, a colestase por doenças da árvore biliar intra-hepática ou por insuficiência secretora hepatocelular (coletivamente denominada *colestase intra-hepática*) não se beneficia de cirurgia (a não ser por um transplante) e a condição do paciente pode ser agravada por um procedimento cirúrgico. Portanto, é importante estabelecer a base subjacente à icterícia e à colestase.

Morfologia

A obstrução biliar aguda, seja intra-hepática ou extra-hepática, causa distensão dos ductos biliares a montante, que muitas vezes se dilatam. Além disso, surgem **reações ductulares** na interface portal-parênquima, juntamente com edema estromal e neutrófilos infiltrados. O traço característico da infecção sobreposta (**colangite ascendente**) é o influxo de neutrófilos periductulares no epitélio e lúmen do ducto biliar (Fig. 16.24).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

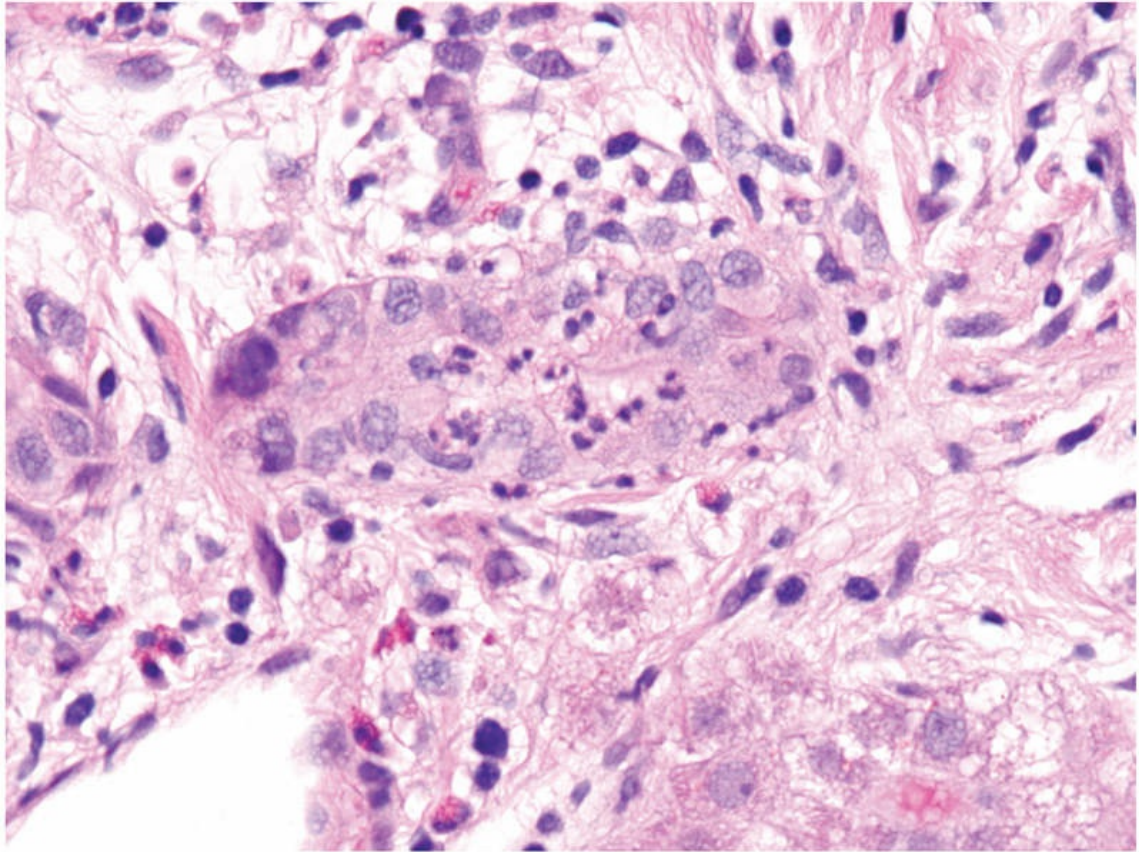



FIGURA 16.24 Obstrução aguda de grandes ductos biliares com colangite ascendente. Sobreposto aos aspectos da obstrução do ducto (edema, reação ductular), está um infiltrado de neutrófilos envolvendo o ducto biliar, a característica distintiva da colangite ascendente.

Caso não seja corrigida, a inflamação e as reações ductulares resultantes da **obstrução biliar crônica** dão início a uma fibrose periportal, gerando, com o tempo, **cirrose biliar secundária ou obstrutiva** (Fig. 16.25). As características colestáticas no parênquima podem ser proeminentes. Estas tomam a forma de uma extensa **degeneração plumosa dos hepatócitos periportais**, um tipo de balonização citoplasmática, muitas vezes associada a **corpúsculos de Mallory-Denk** e **infartos biliares** causados pelos efeitos detergentes da bile extravasada.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

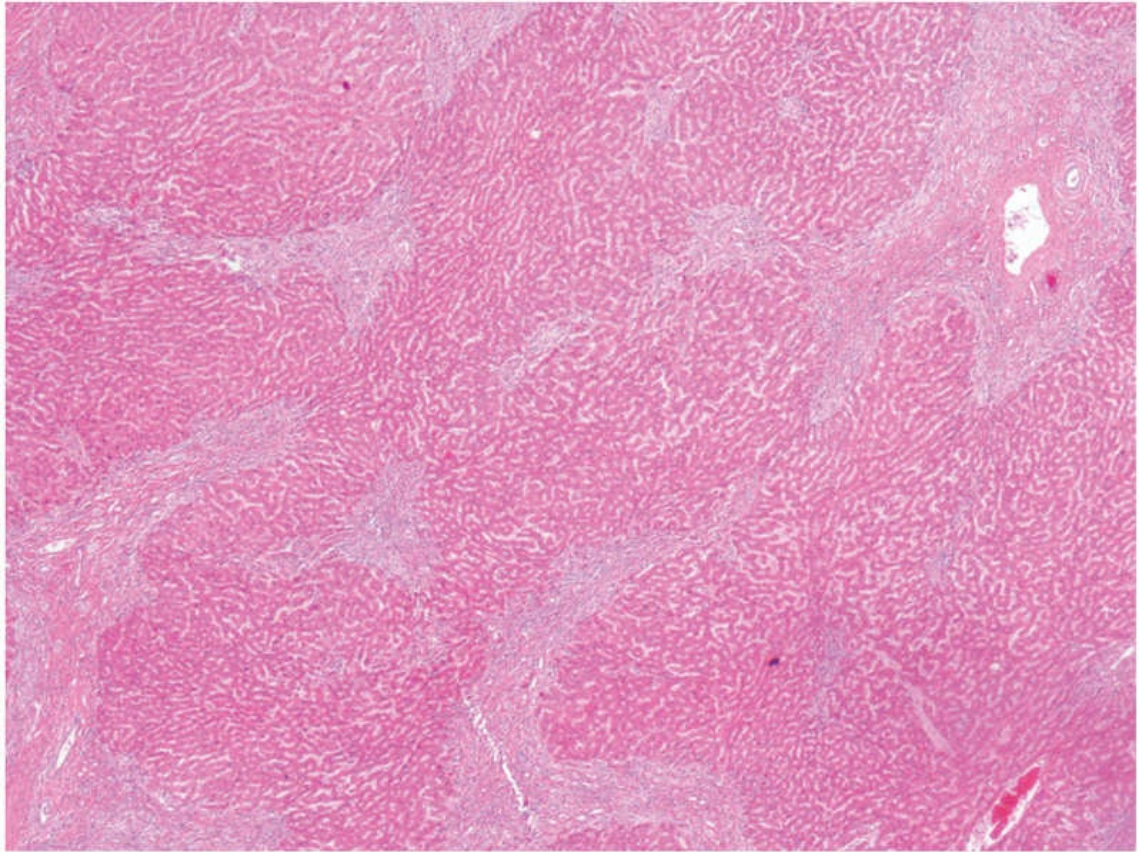



FIGURA 16.25 Cirrose decorrente de colangite biliar primária.

Colestase Neonatal

A hiperbilirrubinemia conjugada prolongada no recém-nascido, denominada *colestase neonatal* (em oposição à icterícia neonatal já discutida), afeta aproximadamente 1 em cada 2.500 nascidos vivos. As principais condições causadoras são (1) colangiopatias, principalmente a *atresia biliar* (discutida mais adiante) e (2) uma variedade de distúrbios que causam hiperbilirrubinemia conjugada no recém-nascido, coletivamente denominados *hepatite neonatal*.

A hepatite neonatal não é uma entidade específica, nem necessariamente tem base inflamatória. Em vez disso, é uma indicação para a realização de uma busca detalhada por doenças hepáticas tóxicas, metabólicas e infecciosas reconhecíveis, uma vez que mais de 85% dos casos têm causas identificáveis.

Diferenciar a atresia biliar da colestase neonatal não obstrutiva é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

muito importante, uma vez que o tratamento definitivo da atresia biliar requer intervenção cirúrgica (procedimento de Kasai), enquanto a cirurgia pode afetar negativamente uma criança com outros distúrbios. Felizmente, a discriminação pode ser feita com base em dados clínicos em cerca de 90% dos casos. Em 10% dos casos, a biópsia do fígado pode ser necessária para distinguir a hepatite neonatal de uma colangiopatia identificável. Os lactentes afetados apresentam icterícia, urina escura (colúria), fezes claras ou acólicas e hepatomegalia. É possível identificar graus variados de disfunção sintética hepática, como hipoprotrombinemia.

Morfologia

As características morfológicas da hepatite neonatal (Fig. 16.26) incluem uma notável transformação dos hepatócitos em células gigantes, associada a desarranjo lobular, apoptose focal das células hepáticas e colestase hepatocelular e canalicular proeminente. Em alguns casos, esse padrão parenquimatoso de lesão também é acompanhado por reação ductular e fibrose dos tratos portais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

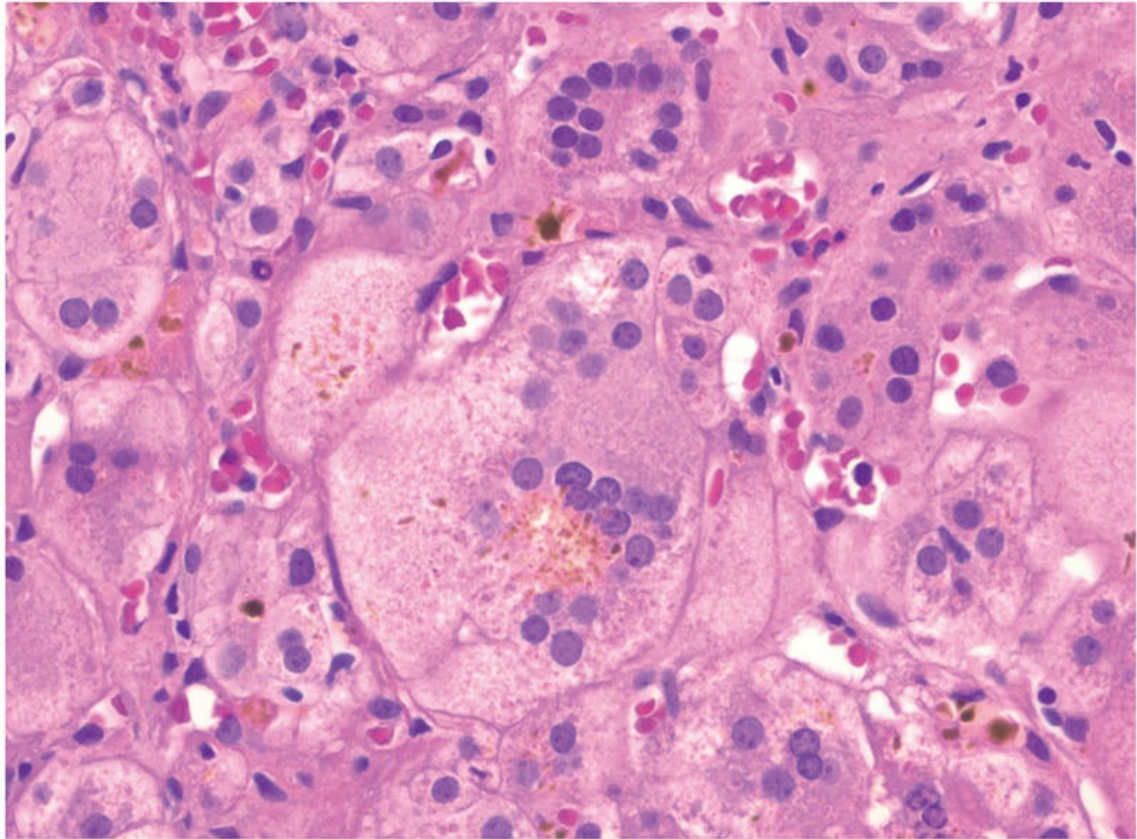



FIGURA 16.26 Hepatite neonatal. Observe os hepatócitos gigantes multinucleados.

Atresia Biliar

A atresia biliar é definida como uma obstrução completa ou parcial da árvore biliar extra-hepática que ocorre nos primeiros 3 meses de vida. Ela está na base de um terço dos casos de colestase neonatal e é a causa mais comum de morte por doença hepática na primeira infância. Aproximadamente 50% a 60% das crianças encaminhadas para transplante de fígado têm atresia biliar.

Patogenia

São reconhecidas duas formas principais de atresia biliar; elas são baseadas no suposto momento da obliteração luminal.

- A *forma fetal* é responsável por até 20% dos casos e está

******ebook converter DEMO Watermarks*******

comumente associada a outras anomalias de desenvolvimento que envolvem órgãos torácicos e abdominais, incluindo má rotação de vísceras abdominais, veia cava inferior interrompida, poliesplenia e cardiopatia congênita.

- Muito mais comum é a *forma perinatal* de atresia biliar, em que uma árvore biliar com desenvolvimento aparentemente normal está lesionada e obstruída após o nascimento. A etiologia da atresia biliar perinatal é desconhecida; infecção viral e exposição a substâncias tóxicas são consideradas as suspeitas principais.

Morfologia

Os aspectos proeminentes da atresia biliar incluem **inflamação e estenose fibrosante dos ductos hepáticos ou biliares comuns**; em alguns indivíduos, a inflamação periductular também se estende para os ductos biliares intra-hepáticos, levando à destruição progressiva da árvore biliar intra-hepática também. Quando a atresia biliar não é reconhecida ou corrigida, a cirrose desenvolve-se dentro de 3 a 6 meses após o nascimento.

Existe uma variabilidade considerável no padrão de atresia biliar. Quando a doença é limitada ao ducto comum ou aos ductos biliares hepáticos direito e/ou esquerdo com ramos intra-hepáticos patentes, a doença é corrigível cirurgicamente (**procedimento de Kasai**). Infelizmente, em 90% dos pacientes, a obstrução também envolve os ductos biliares no mesmo nível ou acima da *porta hepatis*. Esses casos não são corrigíveis, uma vez que não há ductos biliares patentes passíveis de anastomose cirúrgica.

Características Clínicas

Os bebês com atresia biliar apresentam colestase neonatal, mas têm peso ao nascer e ganho de peso pós-natal normais. Existe uma ligeira predominância feminina. Inicialmente, as fezes são normais, mas elas se tornam acólicas à medida que a doença evolui. A colangite

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ascendente e/ou a progressão intra-hepática da doença podem impedir as tentativas de ressecção cirúrgica da obstrução e o desvio da árvore biliar. O transplante de um fígado doador e de seus ductos biliares associados é a principal esperança para salvar esses jovens pacientes. Sem intervenção cirúrgica, a morte geralmente ocorre dentro dos 2 anos após o nascimento.

Colangiopatias Autoimunes

As colangiopatias autoimunes compreendem dois distúrbios imunologicamente mediados, distintos, que envolvem os ductos biliares intra-hepáticos: a colangite biliar primária e a colangite esclerosante primária. As características proeminentes destes distúrbios estão listadas na Tabela 16.5.

Tabela 16.5

Principais Características da Colangite Biliar Primária e Colangite Esclerosante Primária

Parâmetro	Colangite Biliar Primária	Colangite Esclerosante Primária
Idade	Idade média de 50 anos	Idade média de 30 anos
Gênero	90% feminino	70% masculino
Curso clínico	Progressivo	Imprevisível, mas progressivo
Condições associadas	Síndrome de Sjögren (70%)	Doença inflamatória intestinal (70%)
	Esclerodermia (5%)	Pancreatite (≤ 25%)
	Doença da tireoide (20%)	Doenças fibrosantes idiopáticas (fibrose retroperitoneal)
Sorologia	95% AMA-positivos	0-5% AMA-positivos (título baixo)
	20% ANA-positivos	6% ANA-positivos
	40% ANCA-positivos	65% ANCA-positivos
Radiologia	Normal	Estenoses e nodulações de grandes ductos biliares; ductos menores “obliterados” *(pruning)*
Lesão do ducto	Lesões floridas do ducto e perda apenas de pequenos ductos	Destruição inflamatória de ductos extra-hepáticos e de grandes ductos intra-hepáticos; obliteração fibrótica dos médios e pequenos ductos intra-hepáticos

AMA, anticorpo antimitocôndria; *ANA*, anticorpo antinuclear; *ANCA*, anticorpo anticitoplasma de neutrófilos.

Colangite Biliar Primária

A colangite biliar primária (CBP) é uma doença autoimune, cuja

******ebook converter DEMO Watermarks*******

principal característica é a destruição inflamatória não supurativa dos ductos biliares intra-hepáticos de pequeno e médio calibres. Os grandes ductos intra-hepáticos e a árvore biliar extra-hepática não são acometidos. Anteriormente, esta doença era conhecida como cirrose biliar primária, mas a maioria dos pacientes não evoluía para esse estágio; atualmente, dá-se preferência ao nome colangite biliar primária.

A CBP é, principalmente, uma doença de mulheres de meia-idade, com predominância do gênero feminino em relação ao masculino de 6:1. Sua incidência máxima está entre 40 e 50 anos de idade. A doença é mais prevalente nos países do norte da Europa (Inglaterra e Escócia) e no norte dos Estados Unidos (Minnesota), onde a prevalência atinge 400 casos por milhão. Aumentos recentes na incidência e na prevalência, acompanhados por uma aglomeração geográfica, sugerem que tanto fatores ambientais quanto genéticos são importantes em sua patogenia. Os membros da família de pacientes com CBP têm risco aumentado de desenvolver a doença.

Patogenia

Acredita-se que a CBP seja um distúrbio autoimune, mas, assim como em outras doenças autoimunes, os desencadeantes que dão início à CBP são desconhecidos. **Anticorpos antimitocôndria são os achados mais característicos na CBP.** As células T específicas para certas enzimas mitocondriais são outra característica da doença, dando embasamento à noção de um processo imunomediado. Outros achados sugestivos de imunidade alterada incluem expressão aberrante de moléculas MHC de classe II nas células epiteliais do ducto biliar, acúmulo de células T autorreativas em torno dos ductos biliares e a presença frequente de outros autoanticorpos contra proteínas centroméricas, proteínas de poros nucleares e outros componentes celulares.

Morfologia

Os ductos biliares interlobulares são ativamente destruídos pela

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inflamação linfoplasmocitária com ou sem formação de granulomas (a *lesão florida do ducto*) (Fig. 16.27). Algumas amostras de biópsia, no entanto, não apresentam lesões ativas e exibem somente a ausência de ductos biliares nos tratos portais. A doença é bastante irregular em sua distribuição; é comum ver um único ducto biliar sob "ataque" imune em um nível de uma amostra de biópsia, enquanto outros ductos próximos não são afetados. As **reações ductulares** surgem após esta lesão do ducto, e estas, por sua vez, participam do desenvolvimento da **fibrose septal portal-portal**.

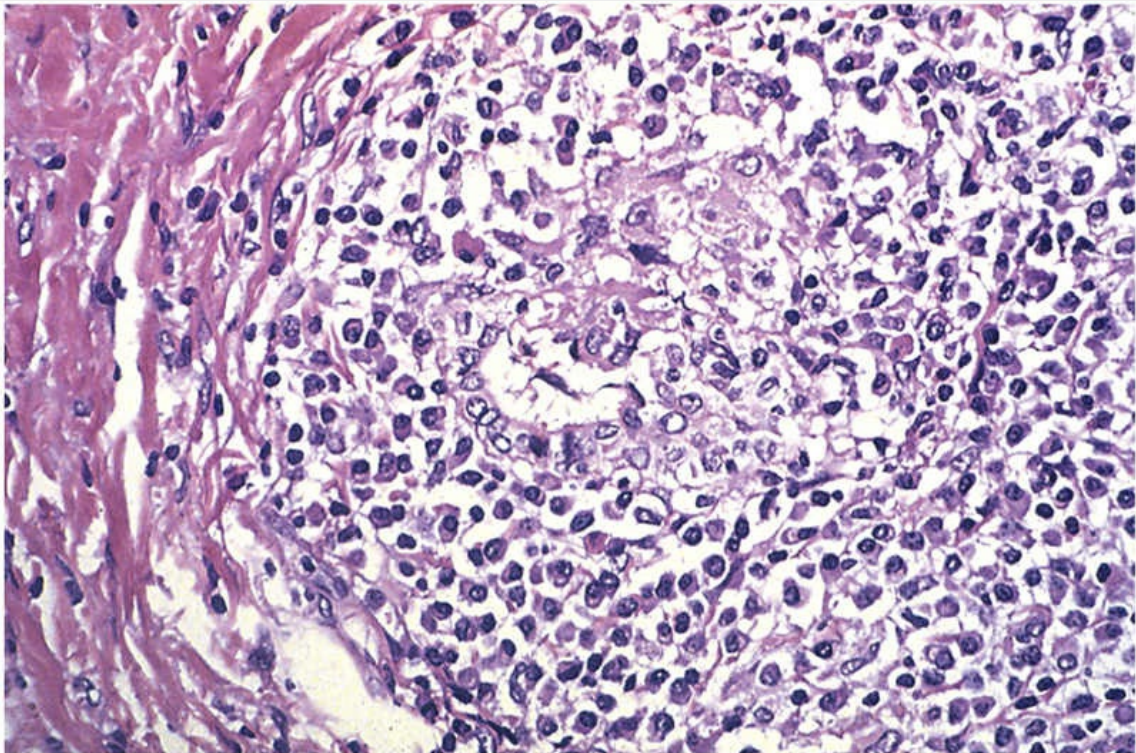



FIGURA 16.27 Cirrose biliar primária. Um trato portal está marcadamente expandido por um infiltrado de linfócitos e plasmócitos. Observe a reação granulomatosa ao ducto biliar sofrendo destruição (a "lesão florida do ducto").

******ebook converter DEMO Watermarks*******

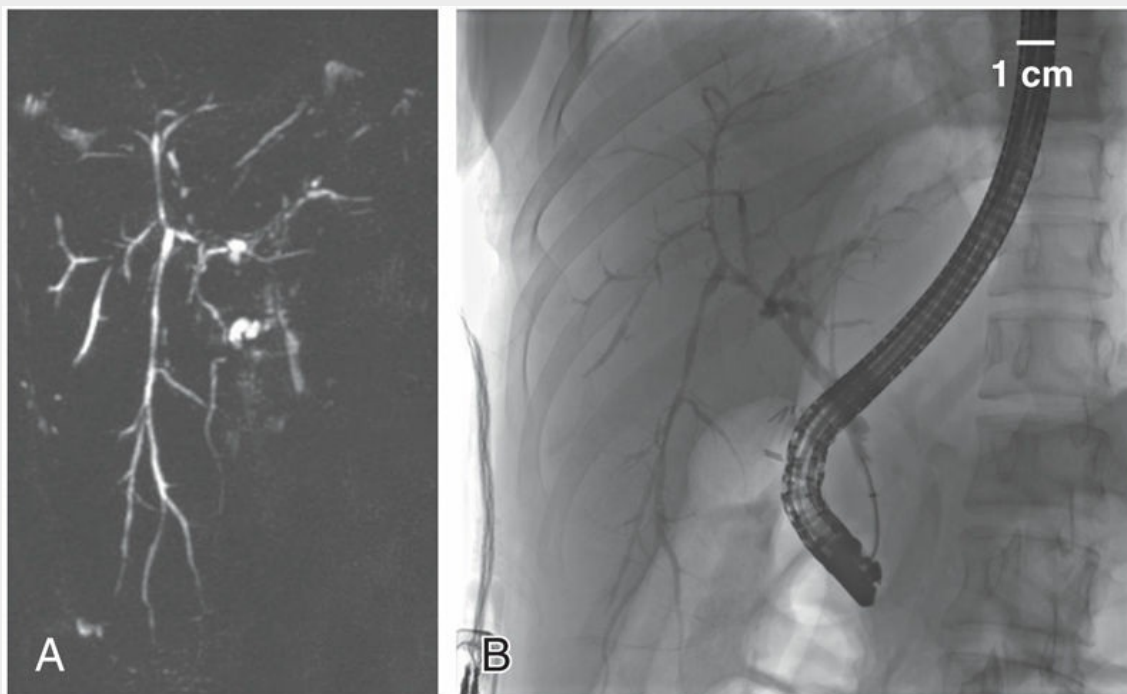



FIGURA 16.28 Estudos de imagem de um paciente com colangite esclerosante primária. (A) A colangiografia por ressonância magnética dos ductos biliares mostra dilatação focal em alguns ductos *(áreas brilhantes, largas)* e estenose de outros *(afinamento ou ausência)*. (B) A colangiografia endoscópica retrógrada do mesmo paciente exibe características quase idênticas às de *A*. (Cortesia do Dr. M. Edwyn Harrison, MD, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona.)

Na ausência de tratamento, a doença segue um dos dois caminhos até a doença em fase terminal. No primeiro, o caminho mais clássico, há uma perda de ductos cada vez mais generalizada, levando lentamente à cirrose estabelecida e, por fim, à colestase profunda. Alternativamente, alguns pacientes com o tempo desenvolveram hipertensão portal proeminente, em vez de colestase grave. Felizmente, ambos os resultados agora são vistos raramente.

Características Clínicas

A maioria dos pacientes é diagnosticada enquanto está assintomática, após uma avaliação diagnóstica motivada pela identificação de um nível elevado de fosfatase alcalina sérica ou de prurido intenso. A hipercolesterolemia é comum. Anticorpos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

antimitocôndria estão presentes em 90% a 95% dos pacientes. Eles são altamente característicos da CBP, embora outros autoanticorpos possam ser vistos em um pequeno número de casos. A doença é confirmada por biópsia do fígado, que é considerada diagnóstica se houver uma lesão florida do ducto. Quando surgem sintomas, seu início é insidioso, e os pacientes tipicamente queixam-se de fadiga e prurido que aumentam lentamente.

Nos últimos anos, o tratamento precoce com ácido ursodesoxicólico oral melhorou drasticamente os resultados ao diminuir a progressão da doença. Seu mecanismo de ação permanece obscuro, mas está presumivelmente relacionado com a capacidade do ursodeoxicolato de entrar no reservatório de ácidos biliares e alterar a composição bioquímica da bile.

Com o tempo, mesmo com o tratamento, podem surgir características secundárias, incluindo hiperpigmentação da pele, xantelasmas, esteatorreia e osteomalácia e/ou osteoporose relacionada com a má absorção de vitamina D. Os indivíduos com CBP também podem apresentar manifestações extra-hepáticas de autoimunidade, incluindo o complexo *sicca* de olhos e boca ressecados (síndrome de Sjögren), esclerose sistêmica, tireoidite, artrite reumatoide, fenômeno de Raynaud e doença celíaca. O transplante de fígado é o melhor tratamento para indivíduos com doença hepática avançada.

Colangite Esclerosante Primária

A colangite esclerosante primária (CEP) é caracterizada por inflamação e fibrose obliterante dos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos, levando à dilatação dos segmentos preservados. As dilatações e estenoses biliares irregulares promovem o "padrão em contas" característico da árvore biliar intra-hepática e extra-hepática vista pela ressonância magnética. A doença intestinal inflamatória (Cap. 15), mais comumente a colite ulcerativa, coexiste em aproximadamente 70% dos indivíduos com CEP. Por outro lado, a prevalência de CEP em indivíduos com colite ulcerativa é de cerca de 4%. Assim como a doença inflamatória intestinal, a CEP tende a ocorrer nas 3ª a 5ª décadas de vida e existe uma predominância no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gênero masculino em relação ao gênero feminino de 2:1 (Tabela 16.5).

Patogenia

Várias características da CEP sugerem lesões imunologicamente mediadas nos ductos biliares. As células T no estroma periductal, a presença de autoanticorpos, uma associação com HLA-B8 e outros alelos do MHC e a ligação clínica à colite ulcerativa corroboram um processo imunológico subjacente. Parentes de primeiro grau de pacientes com CEP têm um risco aumentado de desenvolver a doença, sugerindo que fatores genéticos também contribuem.

Em um modelo, propõe-se que as células T ativadas na mucosa danificada de pacientes com colite ulcerativa migram para o fígado, onde reconhecem um antígeno do ducto biliar por reação cruzada e iniciam um "ataque" autoimune aos ductos biliares. Os perfis de autoanticorpos na CEP não são tão característicos como na CBP, mas os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (pANCA) atípicos que reconhecem uma proteína do envelope nuclear são encontrados em até 80% dos pacientes. A relação patogênica entre o pANCA e a CEP é desconhecida.

Morfologia

As alterações morfológicas diferem entre os grandes ductos (intra-hepáticos e extra-hepáticos) e os menores ductos intra-hepáticos. A **inflamação dos grandes ductos** se assemelha à observada na colite ulcerativa, adotando a forma de neutrófilos que se infiltram no epitélio, sobrepostos a um fundo inflamatório crônico. As áreas inflamadas desenvolvem estenoses à medida que as cicatrizes reduzem o lúmen. Os **ductos menores**, no entanto, muitas vezes têm pouca inflamação e exibem uma notável **fibrose circunferencial em "casca de cebola"** em torno de um lúmen atrófico dos ductos (Fig. 16.29), que, com o tempo, torna-se obliterado, deixando uma cicatriz em forma de "lápide". Como a probabilidade de amostragem de lesões dos pequenos ductos em uma biópsia aleatória por agulha é pequena, o diagnóstico depende

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da imagem radiológica dos grandes ductos extra-hepáticos e intra-hepáticos. À medida que a doença evolui, o fígado torna-se marcadamente colestático, culminando em cirrose. A neoplasia intraepitelial biliar geralmente aparece no contexto da inflamação crônica e um colangiocarcinoma se desenvolve em até 7% dos pacientes, geralmente com um desfecho fatal.

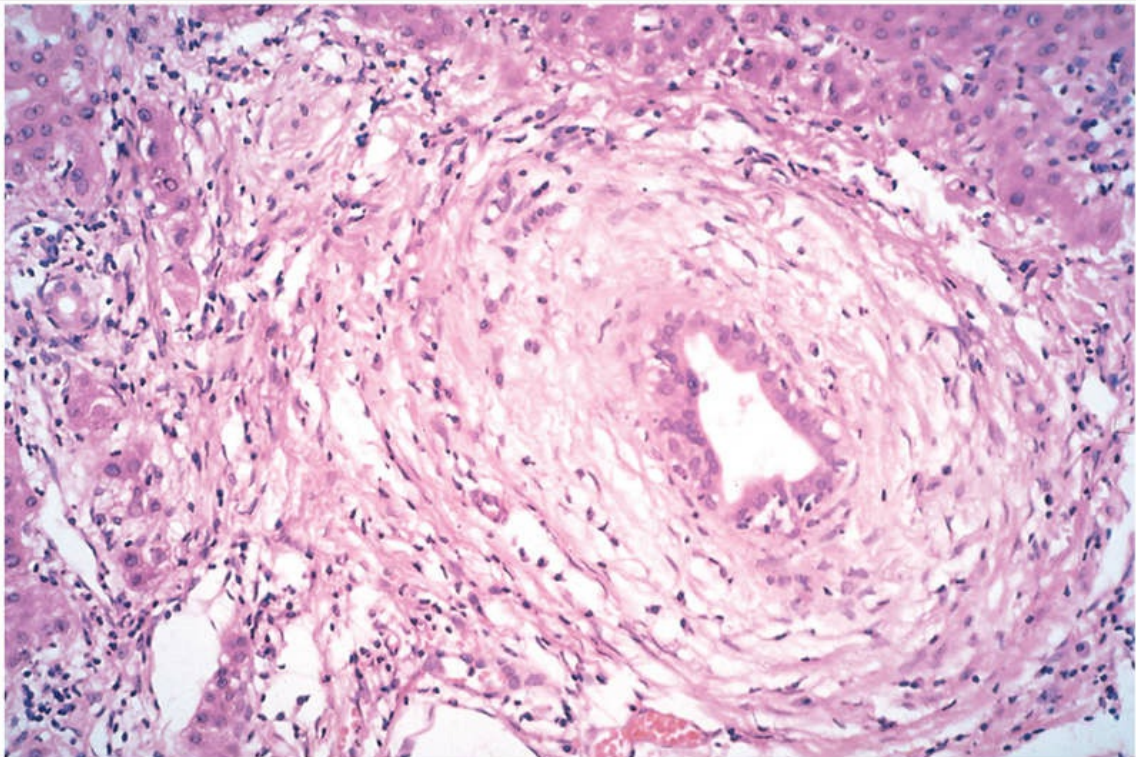



FIGURA 16.29 Colangite esclerosante primária. Um ducto biliar sofrendo degeneração está preso em uma cicatriz densa concêntrica, em "casca de cebola".

Características Clínicas

Os pacientes podem ser identificados devido apenas à elevação persistente da fosfatase alcalina sérica, especialmente naqueles com colite ulcerativa que estão sendo monitorados de forma rotineira. Alternativamente, pode haver o desenvolvimento de fadiga progressiva, prurido e icterícia. Surtos agudos de colangite ascendente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

também podem sinalizar a presença ou a progressão da CEP. Também são observadas pancreatite crônica e colecistite crônica devido ao envolvimento dos ductos pancreáticos e da vesícula biliar. Em alguns pacientes, a colangite esclerosante está associada à pancreatite autoimune. Nesses casos, a CEP pode ser uma manifestação da doença crônica relacionada com a IgG4 (Cap. 5).

A CEP segue um curso prolongado de 5 a 17 anos, e os pacientes severamente acometidos apresentam sintomas típicos da doença hepática colestática crônica, incluindo esteatorreia. Ao contrário da CBP, não há tratamento médico satisfatório. Uma variedade de agentes imunossupressores foi testada, mas nenhum deles demonstrou alterar o curso da doença. A dilatação endoscópica com esfincterotomia ou *stent* é utilizada para aliviar a obstrução. O transplante de fígado é o único tratamento definitivo para indivíduos com doença hepática em estágio final.

Resumo

Doenças colestáticas

- A **colestase** ocorre com a excreção prejudicada da bile, levando à icterícia e ao acúmulo de pigmento biliar no parênquima hepático. As causas incluem obstrução mecânica ou inflamatória ou destruição dos ductos biliares ou defeitos metabólicos na secreção da bile pelos hepatócitos.
- A **obstrução dos grandes ductos biliares** é mais comumente associada a cálculos biliares e malignidades (neoplasias) envolvendo a cabeça do pâncreas. A obstrução crônica pode levar à cirrose.
- A **colestase neonatal** não é uma entidade especifica; está associada, de forma variada, a colangiopatias como a *atresia biliar* e uma série de distúrbios que causam hiperbilirrubinemia conjugada no neonato, coletivamente chamadas *hepatite neonatal*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A **colangite biliar primária** é uma doença autoimune com destruição progressiva, inflamatória e muitas vezes granulomatosa, de pequenos e médios ductos biliares intra-hepáticos. Ocorre mais comumente em mulheres de meia-idade e está associada a anticorpos antimitocôndria e, muitas vezes, a outras doenças autoimunes, como a síndrome de Sjögren e a tireoidite de Hashimoto.
- A **colangite esclerosante primária** é uma doença autoimune com destruição inflamatória e esclerosante progressiva de ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos de todos os tamanhos. O diagnóstico é feito por imagem radiológica da árvore biliar. Ocorre de forma mais frequente em homens mais jovens e tem uma forte associação com doença inflamatória intestinal, particularmente colite ulcerativa.

Distúrbios circulatórios

Os distúrbios circulatórios hepáticos podem ser agrupados conforme a anormalidade causada no fluxo sanguíneo que entra, sai ou atravessa o fígado (Fig. 16.30).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

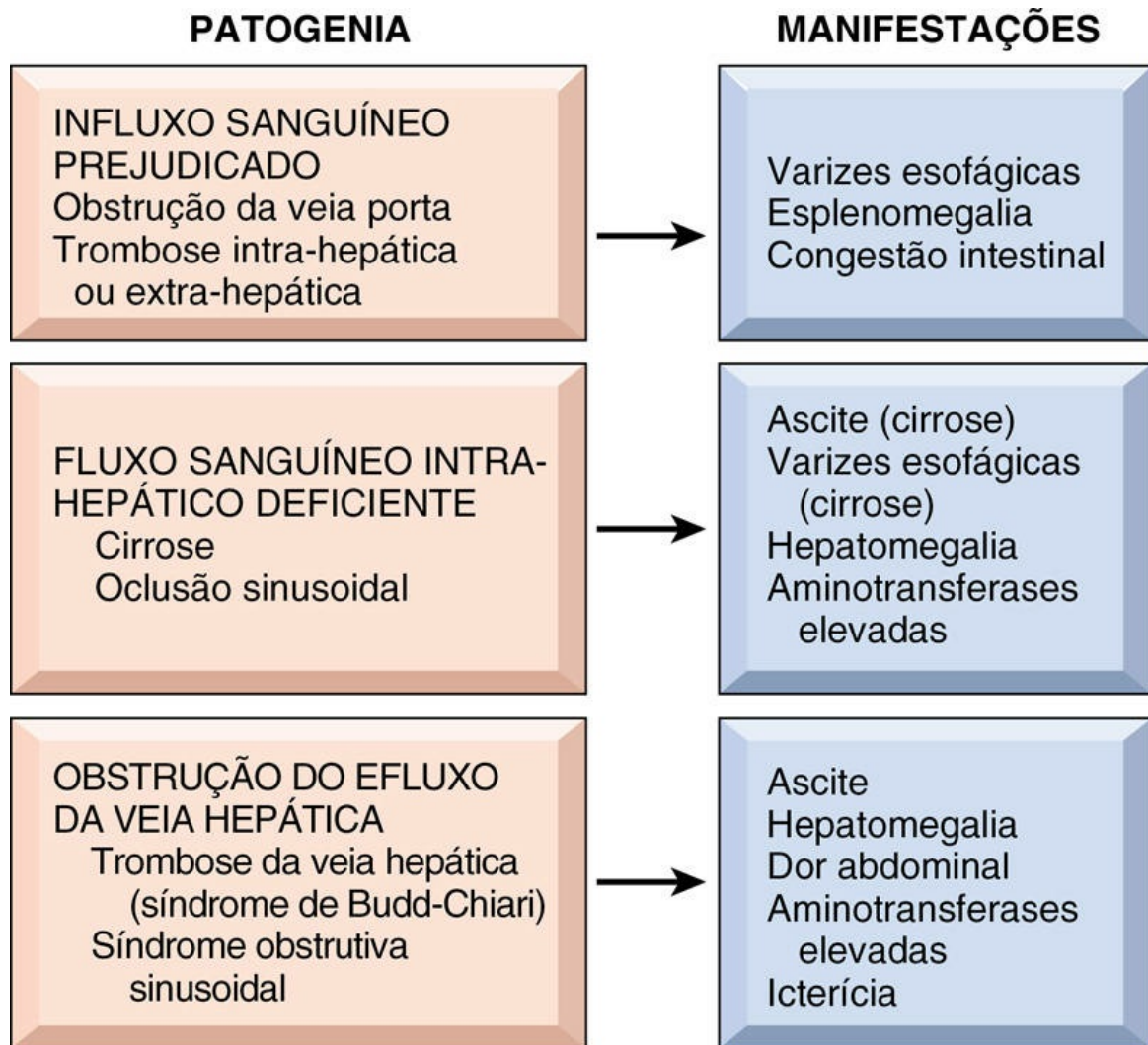



FIGURA 16.30 Distúrbios circulatórios hepáticos. Formas e manifestações clínicas do fluxo sanguíneo hepático comprometido.

Diminuição do Fluxo Sanguíneo para o Fígado

Comprometimento da Artéria Hepática

Os infartos hepáticos são raros, graças ao suprimento sanguíneo duplo para o fígado. Entretanto, a trombose ou a obstrução de um ramo intra-hepático da artéria hepática por embolia (Fig. 16.31), neoplasia ou um processo inflamatório como a poliarterite nodosa (Cap. 10) pode produzir um infarto, que pode ser pálido (também chamado branco ou anêmico) ou hemorrágico se estiver inundado com sangue da circulação portal. O bloqueio da artéria hepática

******ebook converter DEMO Watermarks*******

principal pode não produzir necrose isquêmica do órgão, particularmente se o fígado for normal, pois o fluxo arterial retrógrado através dos vasos acessórios e o suprimento venoso portal geralmente são suficientes para manter o parênquima hepático.

FIGURA 16.31 Infarto do fígado. Um trombo está alojado em um ramo periférico da artéria hepática (*seta*) e comprime a veia porta adjacente; o tecido hepático distal está desbotado, com uma margem hemorrágica.

Obstrução e Trombose da Veia Porta

O bloqueio da veia porta extra-hepática pode causar apenas sintomas insidiosos ou pode ser um evento catastrófico e potencialmente letal; a maioria dos casos está entre essas duas situações. A doença oclusiva da veia porta ou de suas raízes principais geralmente produz dor abdominal e outras manifestações de hipertensão portal,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

principalmente varizes esofágicas que são propensas à ruptura. A ascite não é comum (porque o bloqueio é pré-sinusoidal), mas, quando presente, costuma ser maciça e intratável.

A obstrução da veia porta extra-hepática pode ser idiopática (aproximadamente um terço dos casos) ou pode surgir de uma série de condições. Alguns dos contextos mais comuns para o desenvolvimento da obstrução da veia porta extra-hepática incluem os seguintes:

- *Cirrose*, que está associada à trombose da veia porta em 25% dos pacientes, alguns dos quais também têm outros fatores de risco.
- *Estados hipercoaguláveis*, incluindo neoplasias mieloproliferativas, como a policitemia vera (Cap. 12), trombofilias hereditárias, como o fator V de Leiden (Cap. 4), e condições hipercoaguláveis diversas, como a hemoglobinúria paroxística noturna e a síndrome do anticorpo antifosfolipídeo.
- *Processos inflamatórios* envolvendo a veia esplênica ou a veia porta, como pancreatite e sepse intra-abdominal.
- *Trauma*, cirúrgico ou por outra razão.

A *obstrução das raízes da veia porta intra-hepática* pode ser causada por trombose aguda. A trombose não causa infarto isquêmico, mas, em vez disso, resulta em uma área nitidamente demarcada de coloração vermelho-azulada chamada *infarto de Zahn*. Não há necrose, apenas atrofia hepatocelular grave e congestão acentuada de sinusoides distendidos. A causa mais comum de obstrução de pequenos ramos da veia porta é a *esquistossomose*; os ovos dos parasitos se alojam e obstruem os ramos menores da veia porta. Os outros distúrbios que produzem este padrão de lesão são agora coletivamente chamados *venopatia portal obliterativa*, que muitas vezes se apresenta como hipertensão portal não cirrótica. As causas da venopatia portal obliterativa ainda não são muito bem compreendidas. Ela ocorre tanto no HIV tratado quanto no não tratado e pode, em alguns casos, ser

******ebook converter DEMO Watermarks*******

uma complicação da terapia antirretroviral.

Diminuição do Fluxo Sanguíneo Através do Fígado

A causa intra-hepática mais comum de obstrução do fluxo sanguíneo é a cirrose, como discutido anteriormente. Além disso, a oclusão física dos sinusoides ocorre na *doença falciforme*, *coagulação intravascular disseminada*, *eclâmpsia* e *metástase intrassinusoidal* de tumores sólidos. Se for grave e sem diminuição na intensidade, todos esses distúrbios podem produzir obstrução suficiente do fluxo sanguíneo para causar necrose maciça de hepatócitos e insuficiência hepática fulminante.

Obstrução do Efluxo Venoso Hepático

Trombose da Veia Hepática

Podem ocorrer eventos oclusivos em qualquer calibre dos ramos da veia hepática. Caso ocorra nos ramos intra-hepáticos menores, eles produzem a *síndrome da obstrução sinusoidal* (formalmente conhecida como *doença veno-oclusiva*). Uma causa rara, mas bastante conhecida desta síndrome é o consumo de chá jamaicano que contém alcaloides de pirrolizidina, mas ela agora ocorre principalmente após o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas, geralmente nas primeiras 3 semanas, ou em pacientes com câncer que recebem quimioterapia, nos quais a síndrome pode ter até 30% de mortalidade.

A obstrução de duas ou mais veias hepáticas principais produz hepatomegalia, dor e ascite, condição conhecida como *síndrome de Budd-Chiari*. A obstrução de uma única veia hepática principal pela trombose é clinicamente silenciosa. O dano hepático é a consequência do aumento da pressão sanguínea intra-hepática. A trombose da veia hepática está associada aos mesmos estados hipercoaguláveis que a trombose da veia porta, bem como os cânceres intra-abdominais, particularmente o CHC. Como é frequentemente o caso daqueles atingidos por vários distúrbios trombóticos, a síndrome de Budd-Chiari ocorre, muitas vezes, em pacientes com vários fatores de risco, como gravidez ou uso de contraceptivo oral combinado com um distúrbio trombofílico subjacente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Na síndrome de Budd-Chiari, o fígado está aumentado, com coloração vermelho-púrpura e possui uma cápsula tensa (Fig. 16.32). Pode haver áreas de colapso hemorrágico alternadas com áreas de parênquima preservado ou em regeneração, dependendo de quais veias hepáticas pequenas e grandes estão obstruídas. Microscopicamente, o parênquima hepático afetado revela congestão e necrose centrolobular graves. Há desenvolvimento de fibrose centrolobular nos casos em que a trombose progride de forma mais lenta. As veias principais podem conter trombos oclusivos recentes ou, em casos crônicos, trombos aderentes organizados.

FIGURA 16.32 Síndrome de Budd-Chiari. A trombose das principais veias hepáticas causou congestão hepática grave.

A mortalidade da trombose aguda da veia hepática, não tratada, é elevada. A condição é rara, e os tratamentos são, em grande parte, empíricos. Eles incluem anticoagulantes para evitar a propagação de trombo-êmbolos; angioplastia para restaurar a permeabilidade das

******ebook converter DEMO Watermarks*******

veias ocluídas; trombólise e criação de derivações portovenosas, usando abordagens radiológicas invasivas ou cirurgia, para descomprimir o fígado. A forma crônica é muito menos letal, e mais de dois terços dos pacientes permanecem vivos após 5 anos.

Congestão Passiva e Necrose Centrolobular

Estas manifestações hepáticas de comprometimento circulatório sistêmico – congestão passiva e necrose centrolobular —são consideradas juntas porque representam um *continuum* morfológico. Ambas as alterações são comumente observadas na autópsia, pois há um elemento de insuficiência circulatória pré-terminal em praticamente todas as mortes não traumáticas.

Morfologia

A descompensação cardíaca direta leva à congestão passiva do fígado. O fígado está ligeiramente aumentado, tenso e cianótico, com bordas arredondadas. Microscopicamente, há congestão de **sinusoides centrolobulares**. Com o tempo, os hepatócitos centrolobulares tornam-se atróficos, resultando em placas de células hepáticas marcadamente atenuadas. A insuficiência cardíaca esquerda ou choque pode levar à hipoxia e hipoperfusão hepáticas, causando necrose coagulativa isquêmica dos hepatócitos na região central do lóbulo (**necrose centrolobular**).

A combinação de hipoperfusão e congestão retrógrada atua sinergicamente para causar **necrose hemorrágica centrolobular**. O fígado assume aparência variegada e mosqueada (fala-se em aspecto arboriforme), refletindo hemorragia e necrose nas regiões centrolobulares (Fig. 16.33A). Este achado é conhecido como **fígado em noz-moscada** devido à sua semelhança com a superfície cortada de uma noz-moscada. Normalmente, há uma demarcação nítida entre regiões pericentrais atróficas ou necróticas, que estão inundadas de sangue, e periportais viáveis (Fig. 16.33B). De forma pouco frequente, com a insuficiência cardíaca congestiva grave,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

crônica e prolongada, há o desenvolvimento de fibrose centrolobular (**esclerose cardíaca**) ou mesmo de cirrose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

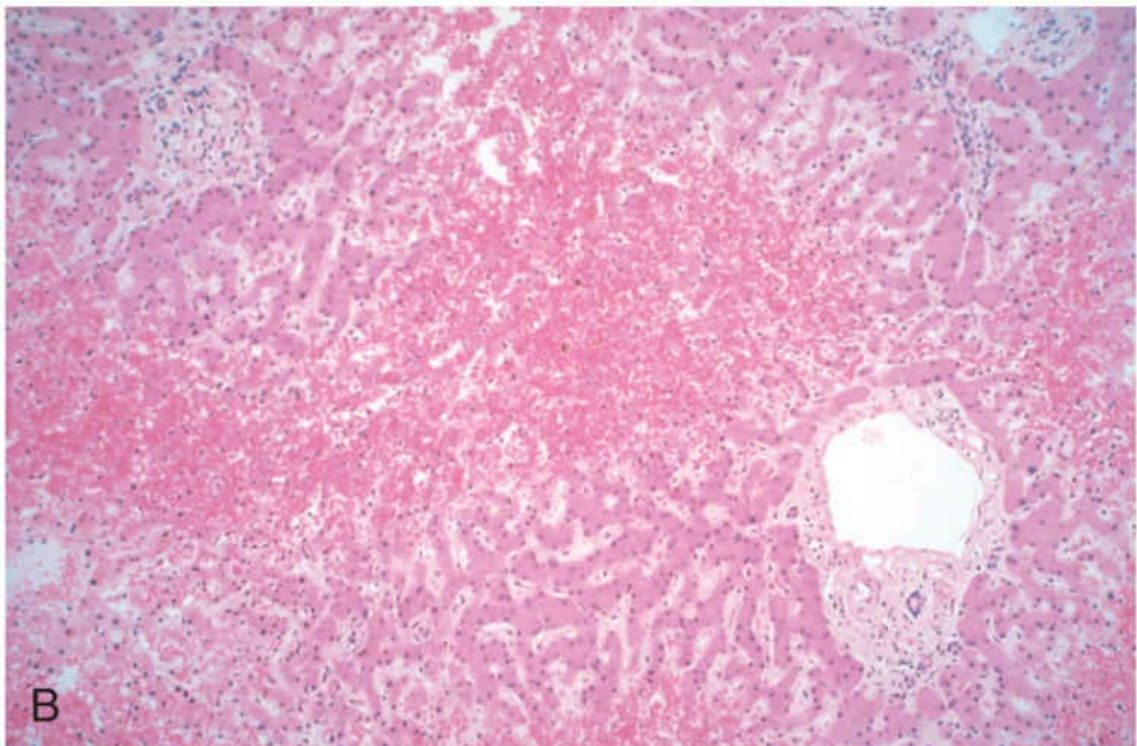
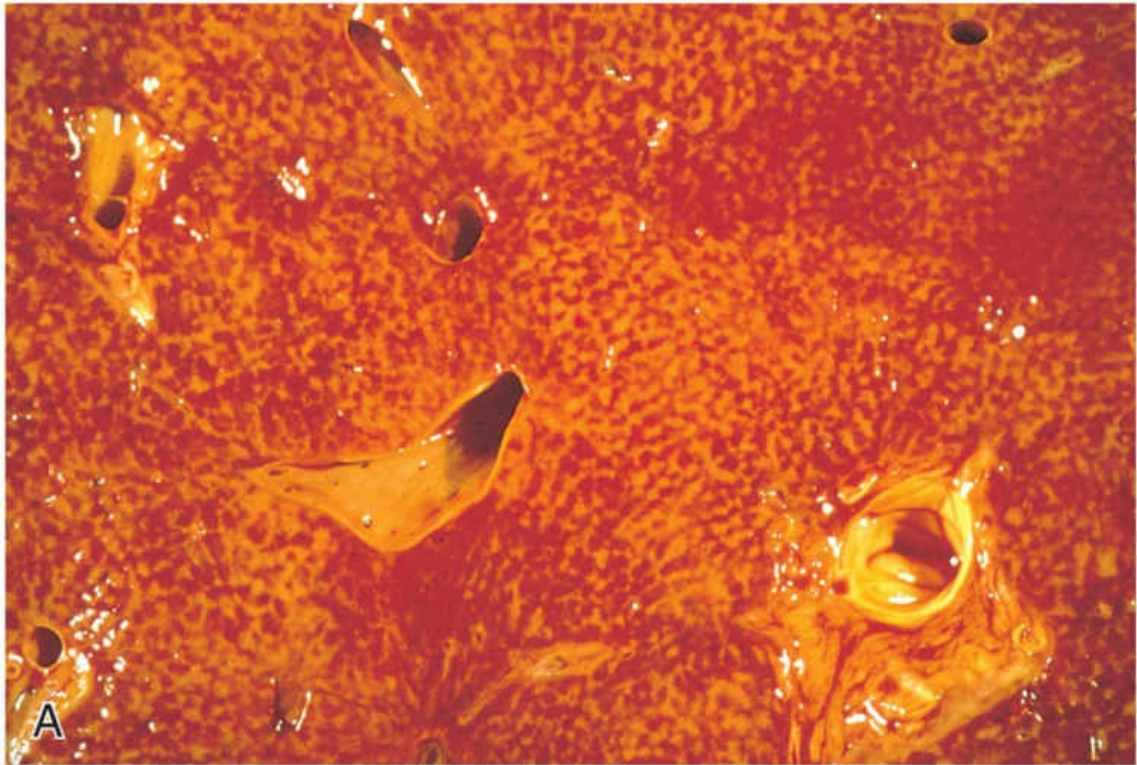



FIGURA 16.33 Congestão passiva aguda ("fígado em noz-moscada"). (A) A seção do fígado exibe os principais vasos sanguíneos, além de notável aparência avermelhada, variegada e mosqueada, representando congestão e hemorragia nas regiões centrolobulares do parênquima. (B) No exame microscópico, a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

região centrolobular está repleta de hemácias e os hepatócitos atrofiados não são facilmente vistos. Os tratos portais e o parênquima periportal estão intactos.

 Resumo

Distúrbios circulatórios

- Os distúrbios circulatórios do fígado podem ser causados por comprometimento no fluxo sanguíneo para o fígado, defeitos no fluxo sanguíneo intra-hepático e obstrução do fluxo que sai do fígado.
- A obstrução da veia porta por trombose intra-hepática ou extra-hepática pode causar hipertensão portal, varizes esofágicas e ascite.
- A causa mais comum de comprometimento do fluxo sanguíneo intra-hepático é a cirrose.
- As obstruções ao efluxo sanguíneo incluem trombose da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari) e síndrome da obstrução sinusoidal, anteriormente conhecida como *doença veno-oclusiva*.

Nódulos e tumores

As massas hepáticas chamam a atenção por uma variedade de razões. Elas podem gerar plenitude e desconforto epigástricos ou podem ser detectadas por um exame físico de rotina ou estudos radiográficos solicitados por outras indicações. As massas hepáticas incluem hiperplasias nodulares e neoplasias verdadeiras.

Hiperplasia Nodular Focal

Os nódulos hepatocelulares hiperplásicos solitários ou múltiplos que podem se desenvolver no fígado, não cirrótico, são chamados

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hiperplasias nodulares focais. Estas lesões resultam de alterações locais no suprimento sanguíneo parenquimatoso hepático, como malformações arteriovenosas ou obliteração inflamatória ou pós-traumática das raízes da veia porta e aumento compensatório do suprimento sanguíneo arterial.

Morfologia

A **hiperplasia nodular focal** aparece como um nódulo bem demarcado e mal encapsulado que varia de tamanho, chegando a muitos centímetros de diâmetro (Fig. 16.34A). Ele se apresenta como uma lesão em massa em um fígado normal sobre outros aspectos, ocorrendo mais frequentemente em adultos jovens e de média idade. Normalmente, há uma cicatriz central estrelada, cinza-esbranquiçada e deprimida, a partir da qual os septos fibrosos irradiam para a periferia (Fig. 16.34B).

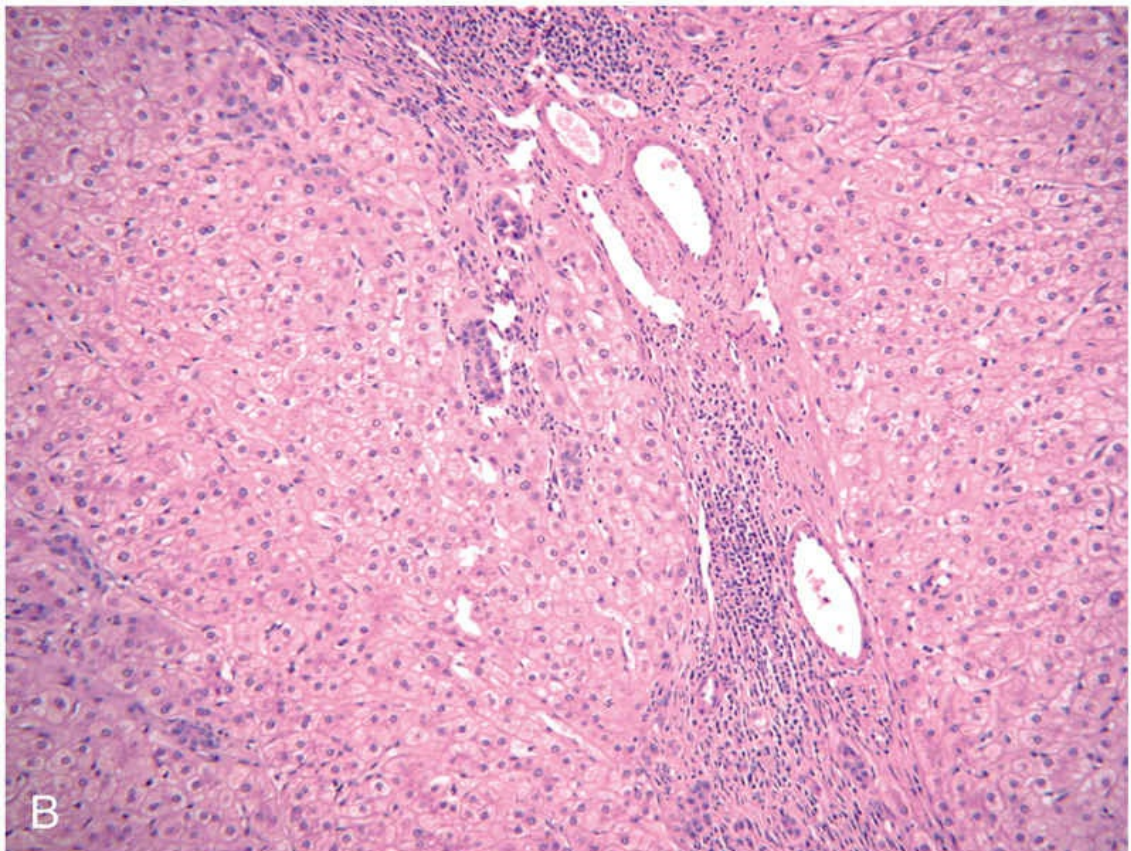
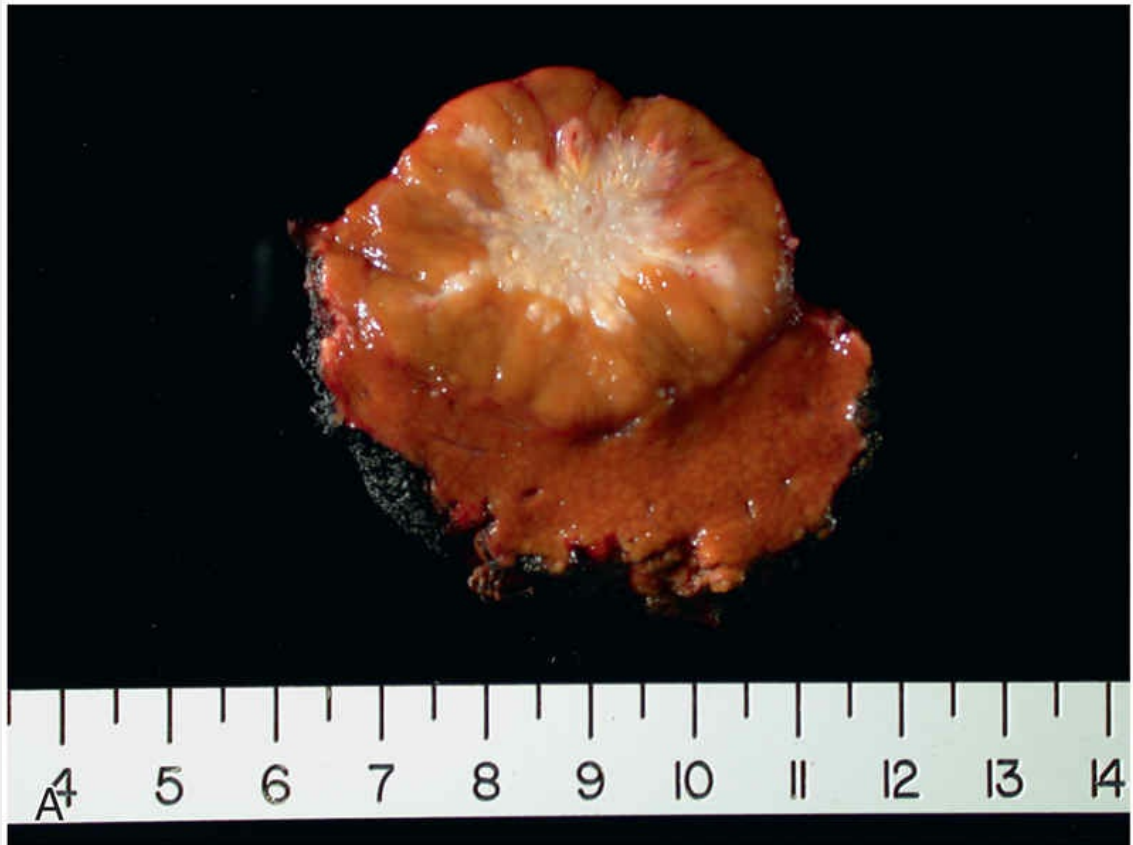
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 16.34 Hiperplasia nodular focal. (A) Amostra ressecada exibindo contornos lobulados e uma cicatriz estrelada central. (B) Fotomicrografia, em pequeno aumento, mostrando uma ampla cicatriz fibrosa com elementos de artéria e ducto biliar hepático misturados, e inflamação crônica no parênquima hepático, que não possui estrutura normal devido à regeneração de hepatócitos.

Microscopicamente, a cicatriz central contém grandes vasos anormais e reações ductulares ao longo dos raios da cicatriz. Uma lesão vascular é, provavelmente, o insulto iniciador, pois acredita-se que o parênquima hipoperfundido se colapsa para produzir os septos, enquanto as regiões com hiperperfusão sofrem hiperplasia. As regiões hiperplásicas são compostas por hepatócitos normais, separados por placas sinusoidais espessadas.

Neoplasias Benignas

Os hemangiomas cavernosos são os tumores hepáticos benignos mais comuns (Cap. 10). O principal significado clínico dos hemangiomas cavernosos é que eles devem ser distinguidos radiograficamente ou no ato intraoperatório de tumores metastáticos.

Adenomas Hepatocelulares

As neoplasias benignas que se desenvolvem a partir de hepatócitos são chamadas adenomas hepatocelulares (Fig. 16.35). Podem ser detectadas incidentalmente como uma massa hepática no exame de imagem do abdome ou quando causam sintomas. O sintoma mais comum é a dor, que pode ser causada pela pressão aplicada na cápsula do fígado pela massa em expansão ou por necrose hemorrágica do tumor à medida que ele ultrapassa seu suprimento sanguíneo. Os adenomas hepatocelulares ocasionalmente se rompem, um evento que pode levar ao sangramento intra-abdominal potencialmente fatal.

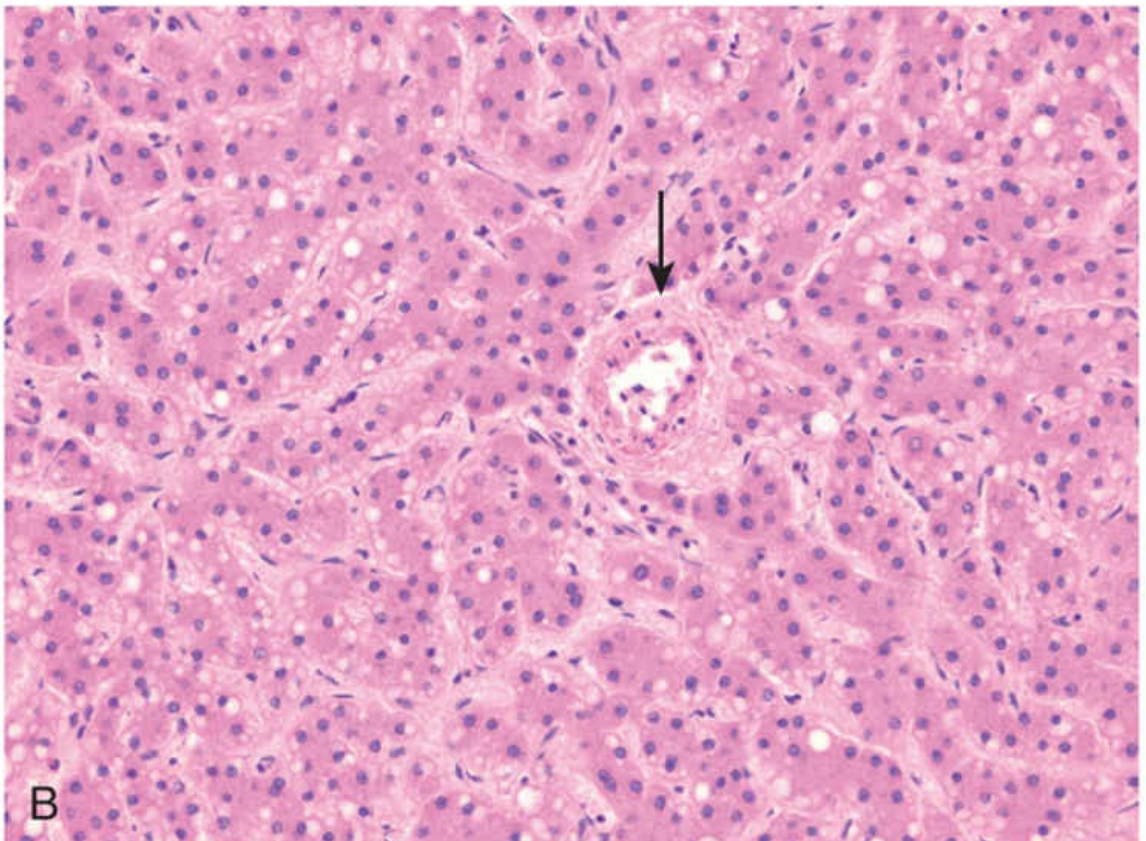
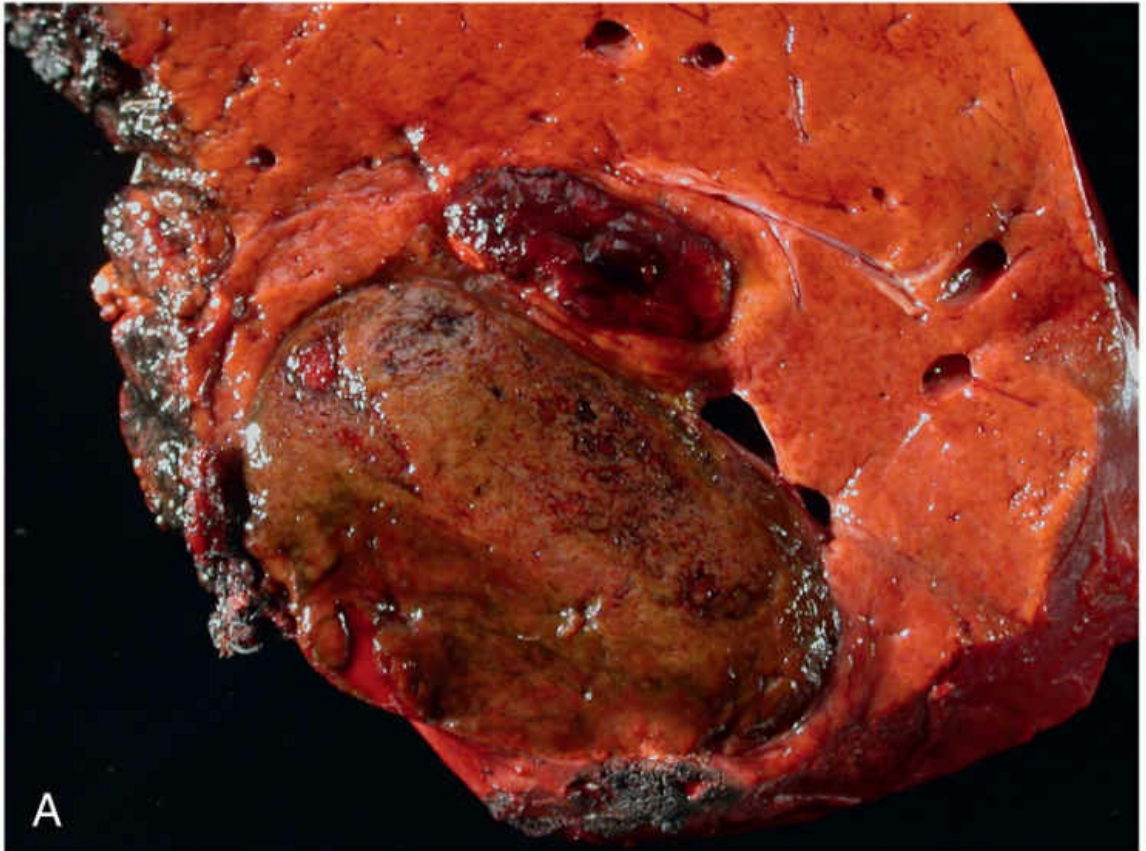
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 16.35 Adenoma de células hepáticas. (A) Espécime ressecado da massa hepática. (B) Vista microscópica mostrando cordões de hepatócitos, com um suprimento vascular arterial (*seta*) e sem tratos portais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

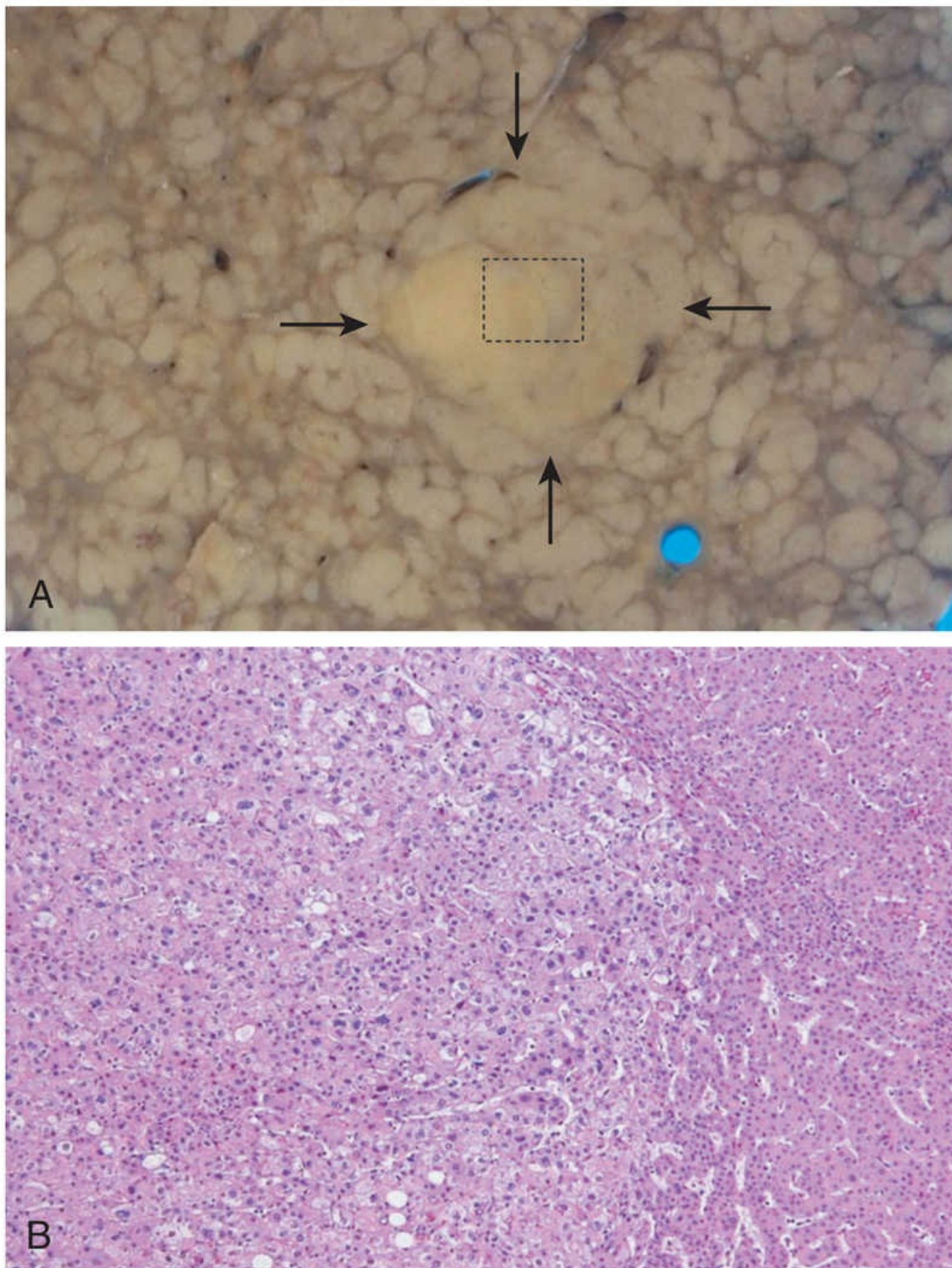



FIGURA 16.36 (A) Cirrose associada à hepatite C com um nódulo displásico distintamente grande (*setas*). O crescimento nódulo-em-nódulo sugere um câncer em evolução. (B) Histologicamente, a região delimitada (*pelo quadrado tracejado*) em *A* mostra um carcinoma hepatocelular bem diferenciado (*lado direito*) e um subnódulo de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado dentro dele (*centro, esquerda*). (Cortesia do Dr. Masamichi Kojiro, Universidade Kurume, Kurume, Japão.)

Os adenomas hepáticos podem ser subclassificados molecularmente em tumores de baixo, intermediário e alto risco de transformação maligna. A exposição aos hormônios sexuais (p. ex., pílulas anticoncepcionais orais, esteroides anabolizantes) aumenta de forma acentuada a frequência de todos os tipos de adenoma hepático e a interrupção da exposição a hormônios sexuais muitas vezes – mas não sempre – leva à regressão tumoral, claramente vinculando os hormônios sexuais ao crescimento e sobrevivência de células tumorais em alguns casos.

Neoplasias Malignas

Os tumores malignos que ocorrem no fígado podem ser primários ou metastáticos. Estes últimos são muito mais comuns. Nossa discussão aqui se concentrará em tumores hepáticos primários. A maioria dos cânceres primários do fígado se origina nos hepatócitos e é chamada *carcinoma hepatocelular (CHC)*. Muito menos comuns são os cânceres originados no ducto biliar, os *colangiocarcinomas*. Outros tipos de cânceres primários do fígado, como o *hepatoblastoma* (um tumor hepatocelular da infância) e o *angiossarcoma*, são muito raros para merecer uma discussão mais aprofundada.

Carcinoma Hepatocelular (CHC)

Em todo o mundo, o CHC, também erroneamente conhecido como *hepatoma*, representa aproximadamente 5,4% de todos os tipos de câncer, mas sua incidência varia muito em diferentes partes do mundo. Mais de 85% dos casos ocorrem em países com altas taxas de infecção crônica pelo HBV. A incidência de CHC é mais alta na Ásia (sudeste da China, Coreia, Taiwan) e na África Subsaariana, áreas em que o HBV é transmitido verticalmente e, como já discutido, o estado de portador começa na infância. Além disso, muitas dessas populações estão expostas à aflatoxina, que quando associada com a infecção por HBV, aumenta dramaticamente o risco de CHC. O pico

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de incidência de CHC nestas áreas está entre os 20 e 40 anos de idade e, em quase 50% dos casos, o tumor aparece na ausência de cirrose.

Nos países ocidentais, a incidência de CHC está aumentando rapidamente, em grande parte devido ao aumento da prevalência de hepatite C. O número de novos casos de CHC triplicou nos Estados Unidos nas últimas décadas, mas sua incidência ainda é de 8 a 30 vezes menor do que em alguns países asiáticos. Espera-se que novos e efetivos tratamentos para a infecção por hepatite C detenham o crescente aumento de CHC nos Estados Unidos. Nas populações ocidentais, o CHC raramente se manifesta antes dos 60 anos de idade e, em quase 90% dos casos, a malignidade surge após o estabelecimento da cirrose. Existe uma predominância pronunciada do gênero masculino em todo o mundo, cerca de 3:1 em áreas de baixa incidência e até 8:1 em áreas de alta incidência.

Patogenia

As doenças crônicas do fígado são o cenário mais comum para o surgimento do CHC. Embora geralmente identificada em um quadro de cirrose, ela não é necessária para a hepatocarcinogênese. Mais exatamente, a progressão para a cirrose e para o câncer hepatocelular ocorre de forma paralela ao longo de muitos anos a décadas.

Os fatores subjacentes mais importantes na hepatocarcinogênese são as infecções virais (HBV, HCV) e lesões tóxicas (aflatoxina, álcool). Assim, nos lugares em que o HBV e o HCV são endêmicos, há incidência muito elevada de CHC. A coinfecção aumenta ainda mais o risco. A *aflatoxina* é uma micotoxina produzida por espécies de *Aspergillus* que contaminam as culturas alimentares básicas na África e na Ásia. Os metabólitos da aflatoxina estão presentes na urina de indivíduos que consomem esses alimentos, assim como adutos de aflatoxina-albumina no soro. Esses biomarcadores identificam populações em risco e têm ajudado a confirmar a importância da aflatoxina na hepatocarcinogênese. Conforme discutido anteriormente, a aflatoxina interage com o HBV (e talvez também com o HCV), aumentando ainda mais o risco.

Outros fatores de risco para o CHC compartilham a capacidade de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

causar lesões hepáticas crônicas associadas a diferentes graus de inflamação. Esses fatores incluem:

- *Consumo de álcool*, que aumenta, de forma sinérgica, o risco com o HBV, HCV e, possivelmente, até o consumo de cigarro.
- *Distúrbios herdados*, particularmente a hemocromatose hereditária e a deficiência de α_1AT e, em menor grau, doença de Wilson.
- A *síndrome metabólica,* juntamente com a obesidade, diabetes melito e NAFLD consequentes, todos aumentam o risco de CHC.

Tal como acontece com todos os cânceres, o CHC é induzido por mutações condutoras adquiridas em oncogenes e genes supressores de tumores. Não há uma sequência única e universal de alterações moleculares ou genéticas que leve ao surgimento do CHC. As mutações de ganho de função na beta-catenina e as mutações de perda de função em p53 são as duas mutações condutoras mais comuns. As mutações de beta-catenina são identificadas em até 40% dos CHCs. Esses tumores têm maior probabilidade de não estarem relacionados com o HBV e de demonstrarem instabilidade genômica. A inativação de *TP53* está presente em até 60% dos CHCs. Esses tumores estão fortemente associados à exposição à aflatoxina, a qual parece ser, em muitos casos, diretamente responsável pelas mutações causais em *TP53*.

O CHC geralmente parece surgir de lesões precursoras pré-malignas. O *adenoma hepático* já foi discutido, alguns dos quais carregam mutações ativadoras de betacatenina. A doença hepática crônica está associada a displasias celulares chamadas *alterações das grandes células* e *alterações das pequenas células*. Estas podem ser encontradas em qualquer estágio da doença hepática crônica, antes ou após o desenvolvimento de cirrose, e servem para indicar quais pacientes precisam de uma vigilância mais agressiva do câncer. *Nódulos displásicos* geralmente são encontrados na cirrose, seja radiologicamente ou em amostras ressecadas (incluindo explantes).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os *nódulos displásicos de baixo grau* podem ou não sofrer transformações para lesões de grau mais elevado, mas indicam maior risco de CHC. Os *nódulos displásicos de alto grau* são, provavelmente, o precursor mais importante de CHC na hepatite viral e doença hepática alcoólica. O CHC evidente costuma ser encontrado em nódulos displásicos de alto grau em amostras de biópsia ou de ressecção.

Morfologia

O CHC pode ter a aparência macroscópica de (1) uma massa unifocal (geralmente grande) (Fig. 16.37); (2) nódulos multifocais, amplamente distribuídos e de tamanho variável; ou (3) um câncer difusamente infiltrativo, permeando amplamente e, às vezes, envolvendo todo o fígado. Às vezes, os CHCs surgem dentro dos nódulos displásicos (Fig. 16.37) e, com o tempo, ultrapassam o tamanho dessas lesões precursoras. As metástases intra-hepáticas, seja por invasão vascular ou por extensão direta, tornam-se mais prováveis quando os tumores atingem o tamanho de 3 cm. Essas metástases costumam se apresentar como pequenos nódulos tumorais satélites, em torno de uma massa primária maior. A invasão vascular também é a via mais provável para as metástases extra-hepáticas, especialmente pelo sistema venoso hepático, geralmente apenas em casos avançados. Ocasionalmente, as massas de tumores longas e serpiginosas invadem a veia porta (causando hipertensão portal) ou a veia cava inferior; no último caso, o tumor pode se estender até o ventrículo direito. As metástases de linfonodos são menos comuns.

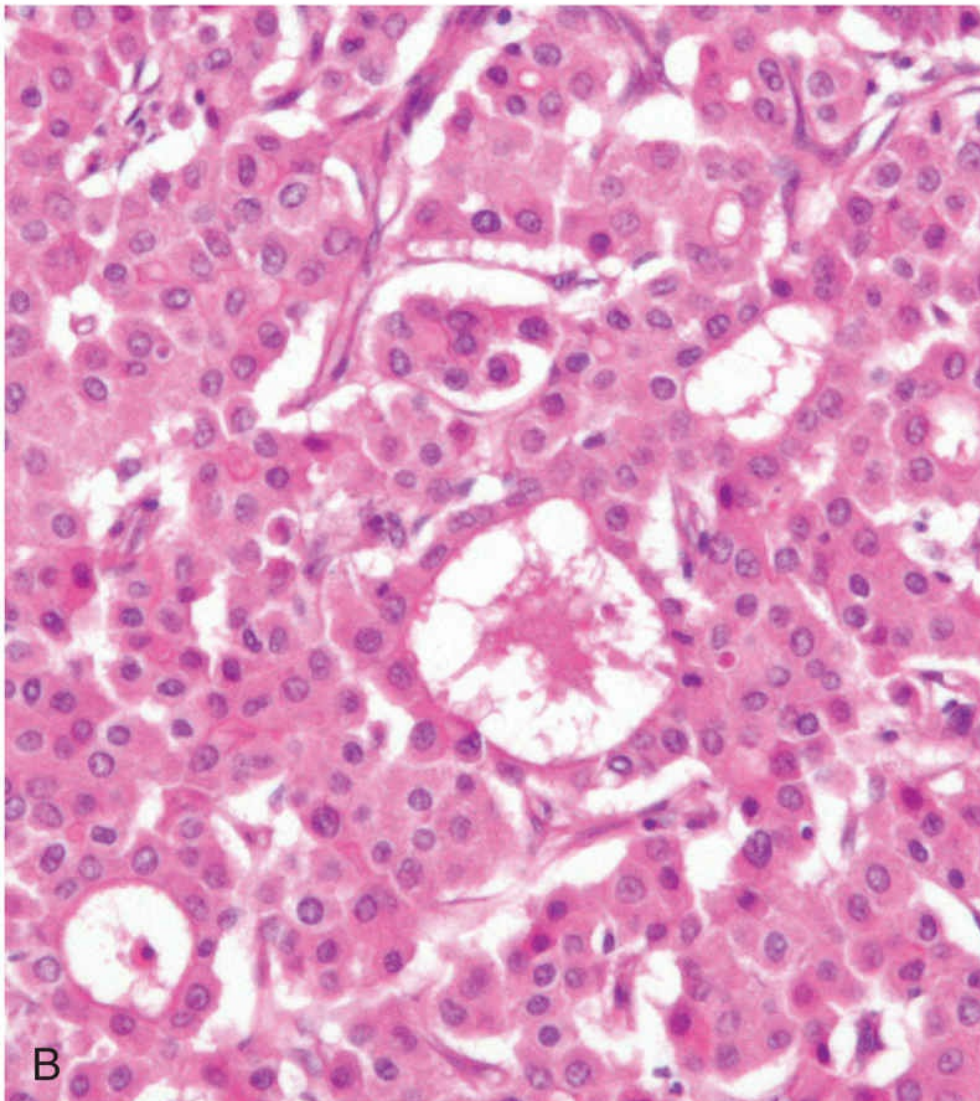
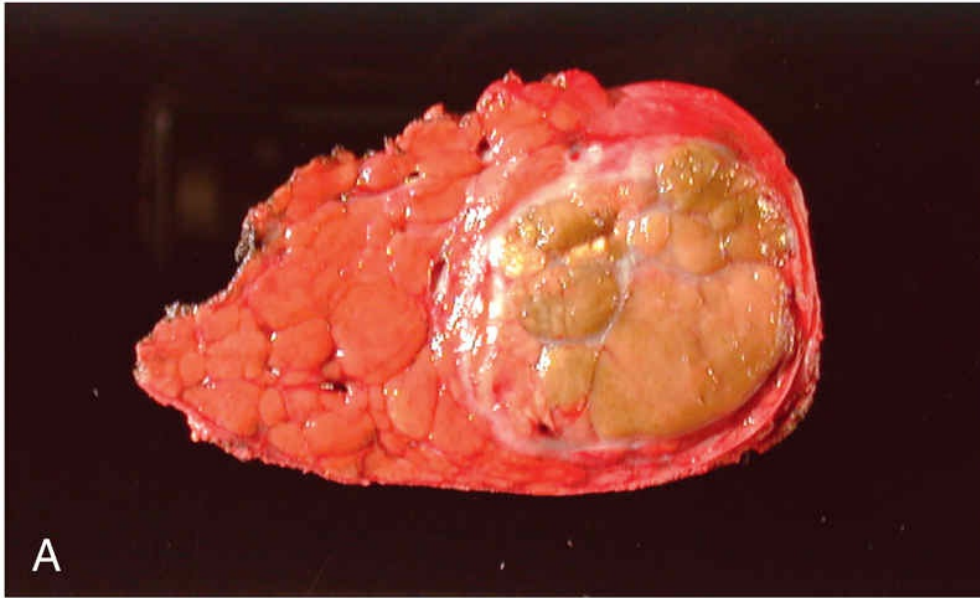
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 16.37 Carcinoma hepatocelular. (A) Fígado removido durante a autópsia mostrando uma neoplasia unifocal e maciça que substitui a maior parte do lóbulo hepático direito em um fígado não cirrótico. (B) Hepatócitos malignos crescendo em versões distorcidas da estrutura normal: grandes espaços pseudoacinares, essencialmente malformados, canalículos biliares dilatados e trabéculas espessas de hepatócitos.

Os CHCs variam desde lesões bem diferenciadas a altamente anaplásicas. Os CHCs bem diferenciados são compostos de células que se assemelham a hepatócitos normais e crescem como trabéculas espessas (lembrando placas de células hepáticas) ou em padrões pseudoglandulares que lembram canalículos biliares ectásicos e malformados (Fig. 16.37).

Características Clínicas

As manifestações clínicas do CHC são variadas e, em populações ocidentais, costumam ser mascaradas por sintomas relacionados com cirrose subjacente ou hepatite crônica. Em áreas de alta incidência, como a África tropical, onde a exposição à aflatoxina é comum, os pacientes geralmente não possuem histórico clínico de doença hepática (embora seja possível detectar cirrose na autópsia). Em ambas as populações, a maioria dos pacientes tem dor abdominal alta indefinida, mal- estar, fadiga, perda de peso e, às vezes, consciência de uma massa abdominal ou plenitude abdominal. Icterícia, febre e sangramentos gastrointestinais e das varizes esofágicas são achados inconstantes.

Estudos laboratoriais podem fornecer pistas, mas raramente são conclusivos. Elevados níveis séricos de *α-fetoproteína* são encontrados em 50% dos indivíduos com CHC avançado, mas este não é um marcador sensível nem específico para câncer pré-maligno ou precoce e bem diferenciado. Os melhores testes para a detecção de tumores pequenos são estudos de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. O aumento da arterialização durante o desenvolvimento e a progressão do CHC pode ser identificado por imagem e é tão característico que sua detecção pode ser diagnóstica, o que exclui a necessidade de biópsia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do tecido.

O curso natural do CHC envolve o aumento progressivo da massa primária até que ela perturbe a função hepática ou sofra metástase, mais comumente nos pulmões. A morte geralmente resulta de (1) caquexia, (2) sangramentos gastrointestinais ou de varizes esofágicas, (3) insuficiência hepática com coma hepático ou, raramente (4) ruptura do tumor com hemorragia fatal. A sobrevida em cinco anos para tumores grandes é desoladora e a maioria dos pacientes morre dentro de 2 anos após o diagnóstico.

Com a implementação de procedimentos de triagem e avanços nos exames de imagem, a detecção de CHCs com menos de 2 cm de diâmetro aumentou nos países onde esses recursos estão disponíveis. Estes pequenos tumores podem ser removidos cirurgicamente ou serem submetidos a ablação (p. ex., através de embolização, radiação por micro-ondas ou congelamento) com bons resultados. Se CHCs relativamente pequenos surgirem em um contexto de doença hepática crônica em estágio avançado (cirrótico), o transplante de fígado é uma opção melhor e pode ser curativo. A ablação por radiofrequência e a quimioembolização são utilizadas para o controle local de tumores não ressecáveis. O inibidor de cinase, sorafenibe, pode prolongar a vida de indivíduos com CHC em estágio avançado.

Colangiocarcinoma

O colangiocarcinoma (CCA), o segundo tumor maligno primário mais comum do fígado depois do CHC, origina-se nos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos. Ele representa 3% dos cânceres gastrointestinais nos Estados Unidos, onde há aproximadamente 2.000 a 3.000 novos casos por ano. No entanto, em algumas regiões do Sudeste Asiático, como o Nordeste da Tailândia, Laos e Camboja, onde a infestação por trematódeos hepáticos é endêmica, o colangiocarcinoma é muito mais comum, ocorrendo em taxas de 30 a 40 vezes maiores do que nas áreas da Ásia sem infestação por trematódeos.

Todos os fatores de risco para colangiocarcinoma causam inflamação crônica e colestase, que presumivelmente promovem a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ocorrência de mutações somáticas ou alterações epigenéticas nos colangiócitos. Os fatores de risco incluem infestação por trematódeos hepáticos (particularmente espécies de *Opisthorchis* e *Clonorchis*), doença inflamatória crônica dos grandes ductos biliares (como colangite esclerosante primária), hepatolitíase e doença hepática fibropolicística. Tal como acontece com o CHC, as taxas de colangiocarcinoma também são elevadas em pacientes com hepatite B e C e NAFLD.

Morfologia

Os **colangiocarcinomas extra-hepáticos** geralmente são pequenas lesões no momento do diagnóstico, pois causam obstrução do trato biliar no início de seu curso. A maioria dos tumores aparece como nódulos firmes e acinzentados dentro da parede do ducto biliar; alguns podem ser difusamente infiltrativos, enquanto outros são papilares ou polipoides. Os c**olangiocarcinomas intra-hepáticos** ocorrem em fígados não cirróticos (Fig. 16.38A) e podem seguir ao longo do sistema do trato portal intra-hepático ou produzir um único tumor maciço.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

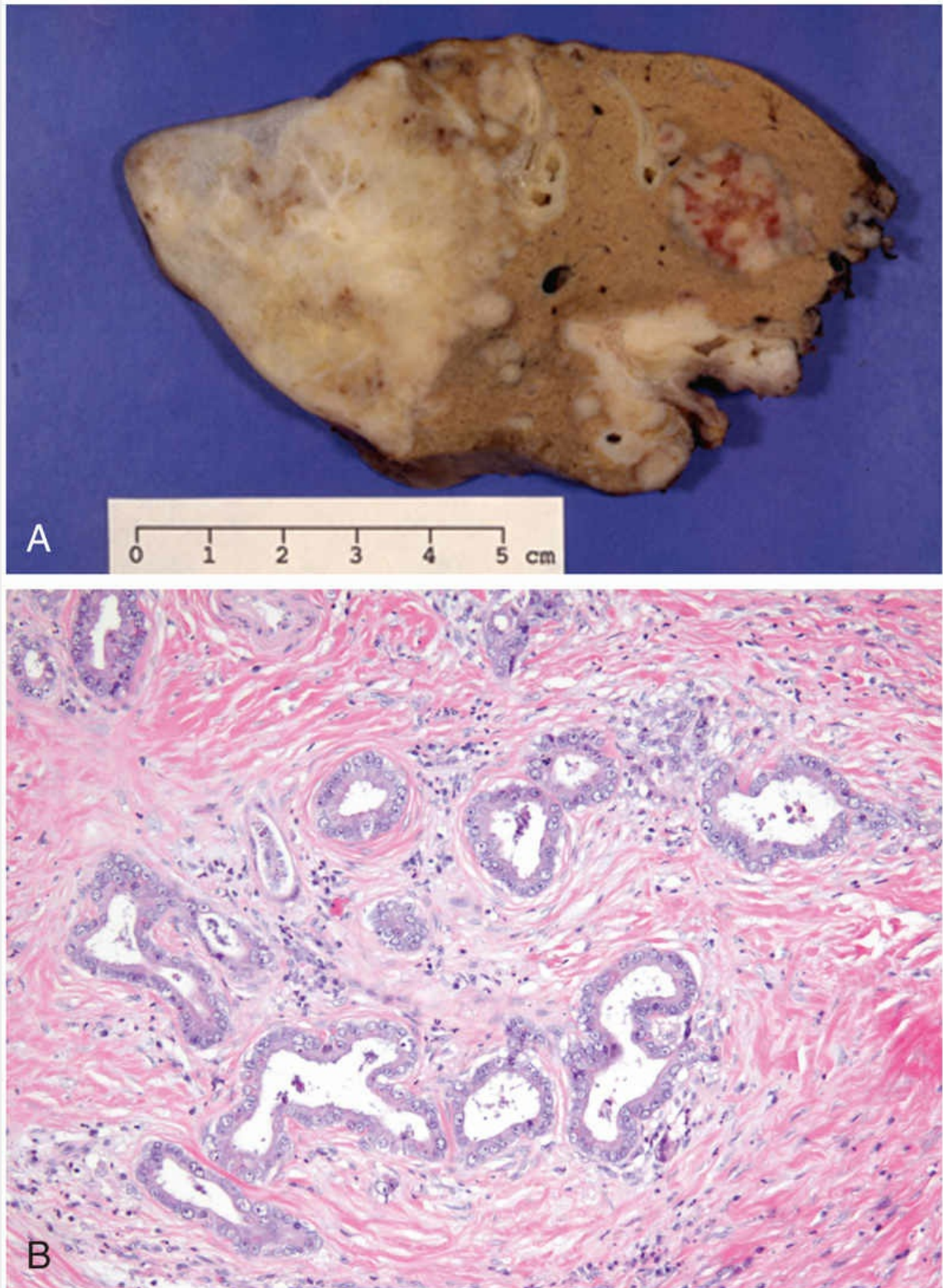



FIGURA 16.38 Colangiocarcinoma. (A) Colangiocarcinoma multifocal em um fígado de um paciente com infestação pelo verme trematódeo hepático *Clonorchis sinensis* (os trematódeos não estão visíveis). (B) Glândulas malignas invasivas em estroma esclerótico

******ebook converter DEMO Watermarks*******

reativo. (A. Cortesia do Dr. Wilson M.S. Tsui, Caritas Medical Center, Hong Kong.)

Os colangiocarcinomas são típicos adenocarcinomas produtores de mucina. A maioria é bem a moderadamente diferenciada, crescendo como estruturas glandulares/tubulares revestidas por células epiteliais malignas (Fig. 16.38B). Eles tipicamente incitam a desmoplasia marcada. A invasão linfovascular e a invasão perineural são comuns e, muitas vezes, levam a metástases intra-hepáticas e extra-hepáticas extensas.

Resumo

Tumores do fígado

- O fígado é o local mais comum de cânceres metastáticos de tumores primários do cólon, pulmão e mama.
- Os **adenomas hepatocelulares** são tumores benignos dos hepatócitos. A maioria pode ser subclassificada com base em alterações moleculares com diferentes graus de potencial maligno. Eles estão associados ao uso de contraceptivos orais e andrógenos.
- Os dois principais tipos de tumores malignos são os **carcinomas hepatocelulares e os colangiocarcinomas**; os CHCs são muito mais comuns.
    - CHC é um tumor comum nas regiões da Ásia e África, e sua incidência está aumentando nos Estados Unidos.
    - Os principais agentes etiológicos para o CHC são a hepatite B e C, cirrose alcoólica, hemocromatose e exposição a aflatoxinas. Na população ocidental, cerca de 90% dos CHC desenvolvem-se em fígados cirróticos; na Ásia, quase 50% dos casos se desenvolvem em fígados não cirróticos.
    - A inflamação crônica e a regeneração celular, associadas à hepatite viral, são fatores predisponentes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para o desenvolvimento de carcinomas.

- O CHC pode ser unifocal ou multifocal, tende a invadir os vasos sanguíneos e lembra a arquitetura normal do fígado em diferentes graus.
- O colangiocarcinoma é um tumor de ductos biliares intra-hepáticos ou extra-hepáticos que é relativamente comum em áreas onde trematódeos do fígado, como espécies de *Opisthorchis* e *Clonorchis*, são endêmicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Vesícula Biliar

Colelitíase (Cálculos da vesícula biliar)

Os cálculos biliares afetam 10% a 20% dos adultos residentes em países ocidentais no hemisfério norte, 20% a 40% nos países latino-americanos e apenas 3% a 4% nos países asiáticos. Nos Estados Unidos, cerca de 1 milhão de novos casos de cálculos biliares é diagnosticado anualmente, e dois terços dos indivíduos afetados são submetidos a uma cirurgia, resultando na remoção de até 25 a 50 toneladas de pedras por ano! Existem dois tipos principais de cálculos biliares: *cálculos de colesterol*, contendo mono-hidrato de colesterol cristalino (80% dos cálculos nos países ocidentais) e *cálculos pigmentados*, constituídos por sais de bilirrubinato de cálcio.

Patogenia

A formação biliar é a única via significativa para a eliminação do excesso de colesterol do corpo, seja como colesterol livre ou como sais biliares. O colesterol torna-se hidrossolúvel por agregação com sais biliares e lecitinas. Quando as concentrações de colesterol excedem a capacidade de solubilização da bile (supersaturação), o colesterol não consegue mais permanecer disperso e cristaliza-se da solução. A formação de cálculos biliares de colesterol é reforçada pela *hipomobilidade da vesícula biliar* (estase), que promove a nucleação e a *hipersecreção de muco*, com o consequente aprisionamento dos cristais, intensificando sua agregação em concreções.

Os cálculos de pigmento se formam quando a bile contém alta concentração de bilirrubina não conjugada na árvore biliar, como pode ocorrer em pacientes com hemólise extravascular crônica ou com certas infecções do trato biliar, como trematódeos do fígado. Os precipitados são, em grande parte, sais de bilirrubinato de cálcio insolúveis.

Prevalência e Fatores de Risco

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os principais fatores de risco para cálculos biliares estão listados na Tabela 16.6. Em até 80% dos indivíduos com cálculos biliares, os únicos fatores de risco identificáveis são idade e gênero. A seguir, algumas elaborações sobre esses fatores de risco:

- *Idade e gênero*. A prevalência de cálculos biliares aumenta ao longo da vida. Nos Estados Unidos, menos de 5% a 6% da população com menos de 40 anos têm cálculos, em contraste com 25% a 30% das pessoas com mais de 80 anos de idade. A prevalência em mulheres, de todas as idades, é cerca de duas vezes superior do que em homens.
- *Etnia e geografia*. A prevalência de cálculos biliares de colesterol aproxima-se de 50% a 75% em certas populações de nativos americanos (Pima, Hopi e Navajo), enquanto que os pigmentares são raros. A alta prevalência nessas populações parece estar relacionada com a hipersecreção do colesterol biliar.
- *Hereditariedade*. Além da etnia, uma história familiar positiva traz risco aumentado, da mesma forma que uma variedade de erros congênitos do metabolismo, tais como aqueles associados à síntese e à secreção prejudicadas do sal biliar.
- *Meio ambiente*. Os estrogênios aumentam a absorção e a síntese de colesterol hepático, levando ao excesso de secreção biliar de colesterol. Esses efeitos explicam o risco aumentado de cálculos biliares com o uso de contraceptivo oral e com a gravidez. A obesidade, a perda rápida de peso e o tratamento com o agente hipocolesterolêmico clofibrato também estão fortemente associados ao aumento da secreção de colesterol biliar e ao risco de doenças biliares.
- *Distúrbios adquiridos*. Qualquer condição em que a motilidade da vesícula biliar seja reduzida predispõe para a formação de cálculos biliares, como gravidez, perda rápida de peso e lesão da medula espinal. Na maioria dos casos, no entanto, a hipomotilidade da vesícula biliar está presente sem causa óbvia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tabela 16.6

Fatores de Risco para Cálculos Biliares

Cálculos de Colesterol
Demografia: europeus do Norte, americanos do Norte e Sul, nativos americanos, mexicanos-americanos
Idade avançada
Hormônios sexuais femininos
Gênero feminino
Contraceptivos orais
Gravidez
Obesidade e resistência à insulina
Rápida redução de peso
Estase da vesícula biliar
Distúrbios endógenos do metabolismo dos ácidos biliares
Síndromes de dislipidemia
Cálculos Pigmentados
Demografia: asiáticos mais que ocidentais, rural mais do que urbano
Hemólise crônica (p. ex., anemia falciforme, esferocitose hereditária)
Infecção biliar
Distúrbios gastrointestinais: doença ileal (p. ex., doença de Crohn), ressecção ou desvio ileal, fibrose cística com insuficiência pancreática

Morfologia

Os **cálculos de colesterol** têm origem exclusivamente na vesícula biliar e consistem em 50% a 100% de colesterol. Os cálculos de colesterol puro são amarelo-claro; proporções crescentes de carbonato de cálcio, fosfatos e bilirrubina conferem uma coloração branca-acinzentada a preta (Fig. 16.39). Os cálculos são ovoides e firmes, e podem ocorrer isoladamente, mas, na maioria das vezes, são múltiplos, com superfícies facetadas resultantes da justaposição. A maioria dos cálculos de colesterol é radiolucente, embora cerca de 20% possa conter carbonato de cálcio suficiente para tornar-se radiopaco.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 16.39 Cálculos de colesterol. A parede da vesícula biliar está espessada e fibrótica devido à colecistite crônica.

Os **cálculos de pigmento** podem surgir em qualquer lugar da árvore biliar e são classificados em cálculos pretos a castanhos. Em geral, os cálculos de pigmento negros são encontrados na bile estéril da vesícula biliar, enquanto os cálculos castanhos são encontrados em ductos intra-hepáticos ou extra-hepáticos infectados. Os cálculos contêm sais de cálcio de bilirrubina não conjugada e quantidades menores de outros sais de cálcio, glicoproteínas de mucina e colesterol. Os cálculos negros geralmente são pequenos, numerosos e friáveis ao toque (Fig. 16.40). Os cálculos castanhos tendem a ser únicos ou em número reduzido e a ter uma consistência macia, oleosa, semelhante a sabão (saponácea) devido à presença de sais de ácidos graxos liberados de lecitinas biliares por fosfolipases bacterianas. Devido aos carbonatos e fosfatos de cálcio, 50% a 75% dos cálculos pretos são radiopacos. Os cálculos castanhos, que contêm sabões de cálcio, são radiolucentes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 16.40 Cálculos biliares de pigmento. Há presença de vários cálculos negros facetados nesta vesícula biliar sem qualquer outra característica notável de um paciente com prótese mecânica de valva mitral, causando hemólise intravascular crônica.

Características Clínicas

Os cálculos biliares podem estar presentes durante décadas sem causar sintomas e 70% a 80% dos indivíduos com cálculos biliares permanecem assintomáticos ao longo da vida. Em uma minoria "desafortunada", no entanto, os sintomas são impressionantes. Em geral, há dor epigástrica ou no quadrante superior direito, muitas vezes excruciante, que pode ser constante ou, menos comumente, espasmódica. Essa dor "biliar" é causada pela obstrução da vesícula biliar ou da árvore biliar ou pela inflamação da própria vesícula biliar (colecistite). Complicações mais graves incluem empiema, perfuração, fístulas, inflamação da árvore biliar (colangite), colestase obstrutiva e pancreatite. Quanto maior o cálculo, menor a probabilidade de entrar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nos ductos císticos ou comuns para produzir obstrução; assim, os cálculos muito pequenos, ou "pedregulhos", são perigosos. Ocasionalmente, um cálculo grande pode erodir diretamente em uma alça adjacente de intestino delgado, gerando obstrução intestinal (*íleo do cálculo biliar*).

Colecistite

A inflamação da vesícula biliar pode ser aguda, crônica ou aguda sobreposta à crônica, e quase sempre ocorre em associação com cálculos biliares. Nos Estados Unidos, a colecistite é uma das indicações mais comuns para cirurgia abdominal. A sua distribuição epidemiológica é estreitamente paralela à dos cálculos biliares.

Colecistite Calculosa Aguda

A inflamação aguda de uma vesícula biliar que contém cálculos é chamada *colecistite calculosa aguda* e precipitada em 90% dos casos pela obstrução do colo da vesícula biliar ou ducto cístico. É a mais comum das complicações significativas dos cálculos biliares e a indicação mais frequente de colecistectomia de emergência. As manifestações de obstrução podem aparecer com extraordinária rapidez e constituem uma emergência cirúrgica. Em alguns casos, no entanto, os sintomas podem ser brandos e resolverem-se sem intervenção.

A colecistite calculosa aguda inicialmente resulta da irritação química e inflamação da parede da vesícula biliar devido à obstrução da saída da bile. A lesão da vesícula biliar no contexto da obstrução biliar provém de várias fontes, incluindo: fosfolipases derivadas da mucosa hidrolizam a lecitina biliar em lisolecitina, que é tóxica à mucosa; a camada mucosa de glicoproteína (que normalmente é protetora) é rompida, expondo o epitélio da mucosa à ação detergente dos sais biliares; as prostaglandinas liberadas dentro da parede da vesícula biliar distendida intensificam a inflamação mucosa e mural; e a distensão e o aumento da pressão intraluminal podem comprometer o fluxo sanguíneo para a mucosa. Todos esses efeitos ocorrem na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ausência de infecção bacteriana, que pode se sobrepor posteriormente.

Colecistite Acalculosa Aguda

Entre 5% e 12% das vesículas biliares removidas devido a cole- cistite aguda não contêm cálculos biliares. A maioria dos casos ocorre em pacientes gravemente doentes. Alguns dos insultos predisponentes mais comuns são os seguintes:

- Cirurgia de grande porte
- Trauma grave (p. ex., por acidentes com veículos motorizados)
- Queimaduras graves
- Sepse

Outros fatores contribuintes incluem desidratação, estase e lama biliar, comprometimento vascular e infecção bacteriana.

Colecistite Crônica

A colecistite crônica pode ser a sequela de episódios repetidos de colecistite aguda, mas, na maioria dos casos, desenvolve-se sem qualquer antecedente de surtos agudos. Assim como a colecistite aguda, quase sempre está associada a cálculos biliares. No entanto, os cálculos biliares não parecem ser uma parte essencial do início da inflamação ou do desenvolvimento da dor, porque a colecistite acalculosa crônica causa sintomas e alterações morfológicas semelhantes às observadas na forma calculosa. Com efeito, a supersaturação da bile parece predispor tanto à inflamação crônica quanto, na maioria dos casos, à formação de cálculos. Microrganismos, geralmente *E. coli* e enterococos, podem ser cultivados da bile em apenas cerca de um terço dos casos. Ao contrário da colecistite calculosa aguda, a obstrução da saída da vesícula biliar por cálculos não é necessária na colecistite crônica. A maioria das vesículas biliares removidas na cirurgia eletiva para cálculos biliares exibe características de colecistite crônica, o que torna provável que os sintomas biliares surjam após a coexistência a longo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

prazo de cálculos biliares e inflamação de baixo grau.

Morfologia

Na **colecistite aguda**, a vesícula biliar geralmente está aumentada e tensa, e tem uma cor vermelha intensa ou manchada e violácea, esta última conferida por hemorragias subserosas. A serosa frequentemente está coberta por um exsudato fibrinoso ou, em casos graves, fibrinopurulento. Em 90% dos casos, cálculos estão presentes, muitas vezes obstruindo o colo da vesícula biliar ou o ducto cístico. O lúmen da vesícula biliar está preenchido com bile mucoide ou turva que pode conter fibrina, sangue e pus. Quando o exsudado contido é, em sua maioria, pus, a condição é chamada ***empiema da vesícula biliar***. Em casos discretos, a parede da vesícula biliar está espessada, edematosa e hiperêmica. Em casos mais graves, a parede da vesícula está preto-esverdeada e necrótica – uma condição chamada ***colecistite gangrenosa***. No exame histológico, as reações inflamatórias não são distintivas e consistem em alguma combinação dos padrões usuais de inflamação aguda (isto é, edema, infiltração leucocitária, congestão vascular, formação de abscessos, necrose gangrenosa).

As alterações morfológicas na **colecistite crônica** são extremamente variáveis e, às vezes, sutis. A mera presença de cálculos dentro da vesícula biliar, mesmo na ausência de inflamação aguda, muitas vezes é tomada como justificativa suficiente para um diagnóstico. A vesícula pode estar contraída, com tamanho normal ou aumentada. As ulcerações mucosas são pouco frequentes; a submucosa e a subserosa estão, muitas vezes, espessadas por fibrose. Na ausência de colecistite aguda sobreposta, coleções de linfócitos na parede são o único sinal de inflamação (Fig. 16.41A). Prolongamentos do epitélio da mucosa que penetram na parede da vesícula biliar (seios de Rokitansky-Aschoff) podem ser bastante proeminentes (Fig. 16.41B).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

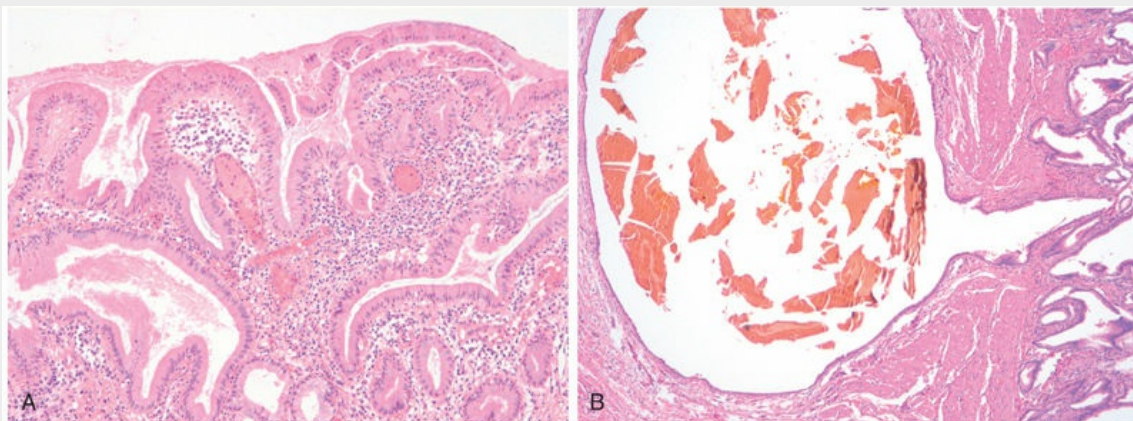



FIGURA 16.41 Colecistite crônica. (A) A mucosa da vesícula biliar está infiltrada por células inflamatórias crônicas. (B) Um seio de Rokitansky-Aschoff contendo um cálculo biliar pigmentar fragmentado.

Características Clínicas

A *colecistite calculosa aguda* se apresenta com dor biliar que dura mais de 6 horas. A dor é intensa, geralmente estável, na região abdominal superior e geralmente irradia para o ombro direito. Febre, náusea, leucocitose e prostração são clássicas; a presença de hiperbilirrubinemia conjugada sugere obstrução do ducto biliar comum. A região subcostal direita encontra-se acentuadamente dolorida e rígida como resultado do espasmo dos músculos abdominais; ocasionalmente, uma vesícula biliar sensível e distendida pode ser palpada. Os surtos discretos costumam diminuir espontaneamente ao longo de 1 a 10 dias; entretanto, a recorrência é comum. Aproximadamente 25% dos pacientes sintomáticos estão suficientemente doentes para necessitar de intervenção cirúrgica.

O diagnóstico de colecistite aguda geralmente baseia-se na detecção de cálculos biliares por ultrassonografia, tipicamente acompanhada de evidência de espessamento da parede da vesícula biliar. A atenção a este distúrbio é importante devido ao potencial para as seguintes complicações graves:

- Superinfecção bacteriana levando a colangite ou sepse
- Perfuração da vesícula biliar e formação local de abscesso

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Ruptura da vesícula biliar levando a peritonite difusa
- Fístula entérica biliar (colecistoentérica), com drenagem da bile para órgãos adjacentes, entrada de ar e bactérias na árvore biliar e possível obstrução intestinal induzida por cálculos biliares (íleo)
- Agravamento de doenças médicas preexistentes, com descompensação cardíaca, pulmonar, renal ou hepática

Os sintomas decorrentes da *colecistite acalculosa aguda* geralmente são obscurecidos por outra condição médica ou cirúrgica grave, que estabelece o cenário para o desenvolvimento da colecistite. O diagnóstico, portanto, baseia-se em um alto índice de suspeição. A *colecistite crônica* não apresenta as manifestações marcantes das formas agudas e, geralmente, caracteriza-se por surtos recorrentes de dor constante no epigástrio ou no quadrante superior direito. Náuseas, vômitos e intolerância a alimentos gordurosos são acompanhamentos frequentes. A colecistite crônica é um diagnóstico patológico baseado no exame da vesícula biliar ressecada. Além dos sinais e sintomas mencionados, sua principal importância pode estar na associação de cálculos biliares e inflamação crônica com carcinoma da vesícula biliar (discutido a seguir).

Carcinoma da vesícula biliar

O carcinoma da vesícula biliar é a neoplasia maligna mais comum do trato biliar extra-hepático. É um pouco mais comum nas mulheres e ocorre com maior frequência na sétima década de vida. A incidência nos Estados Unidos é de 1 em 50 mil. Apenas raramente é descoberto em um estágio ressecável, e a taxa média de sobrevida em 5 anos manteve-se inalterada em cerca de 5% a 12% ao longo dos últimos anos. O fator de risco mais importante associado ao carcinoma da vesícula biliar são cálculos biliares (colelitíase), que estão presentes em 95% dos casos. Presumivelmente, as vesículas biliares que contêm cálculos ou agentes infecciosos desenvolvem câncer como resultado da inflamação crônica, um conhecido facilitador de malignidade em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vários órgãos (Cap. 6). Os derivados cancerígenos dos ácidos biliares também são suspeitos de desempenhar um papel. A colangite esclerosante primária também é um fator de risco.

Morfologia

Os carcinomas da vesícula biliar apresentam dois padrões de crescimento: **infiltrante** e **exofíticos**. O padrão infiltrante é mais comum e geralmente aparece como uma área mal definida de espessamento e endurecimento difusos da parede da vesícula (mural). O padrão exofítico cresce para o interior do lúmen como uma massa irregular em formato de couve-flor, mas ao mesmo tempo invade a parede subjacente (Fig. 16.42). A maioria dos carcinomas da vesícula biliar é de adenocarcinomas. Cerca de 5% são carcinomas de células escamosas ou têm diferenciação adenoescamosa.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

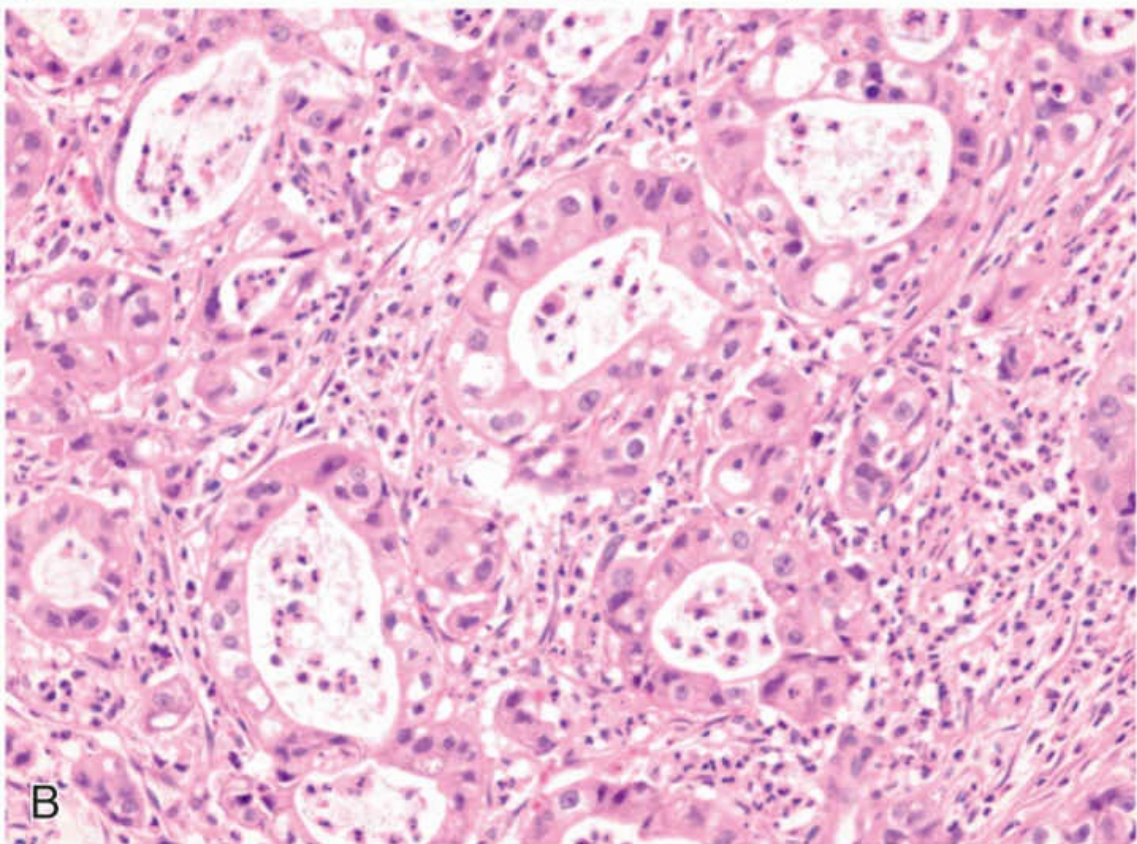
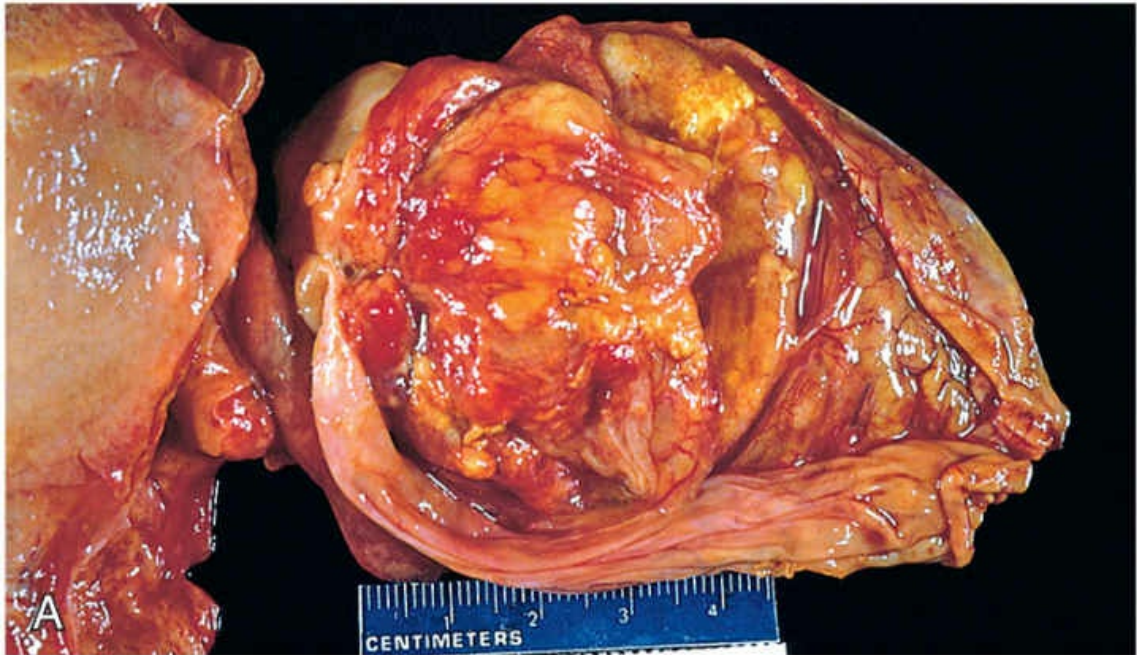



FIGURA 16.42 Adenocarcinoma da vesícula biliar. (A) A vesícula biliar aberta contém um grande tumor exofítico que praticamente preenche o lúmen. (B) Microscopicamente, o tumor tem a mesma aparência que o colangiocarcinoma intra-hepático.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

O diagnóstico pré-operatório de carcinoma da vesícula biliar é a exceção e não a regra, ocorrendo em menos de 20% dos pacientes. Os sintomas de apresentação são insidiosos e tipicamente indistinguíveis daqueles associados à colelitíase: dor abdominal, icterícia, anorexia, náuseas e vômitos. Não existe um tratamento satisfatório do câncer da vesícula biliar devido ao estágio avançado no momento do diagnóstico. Apenas 10% são diagnosticados em um estágio suficientemente precoce para que se possa tentar a cirurgia curativa.

Resumo

Doenças da vesícula biliar

- As doenças da vesícula biliar incluem a colelitíase e a colecistite aguda e crônica e o câncer de vesícula biliar.
- A formação de cálculos biliares é uma condição comum nos países ocidentais. A grande maioria dos cálculos biliares é de cálculos de colesterol. Os cálculos pigmentares que contêm bilirrubina e cálcio são mais frequentes nos países asiáticos, devido à maior incidência de distúrbios hemolíticos crônicos e infestações por trematódeos do fígado nessas localidades.
- Os fatores de risco para o desenvolvimento dos cálculos de colesterol incluem idade avançada, gênero feminino, uso de estrogênio, obesidade e hereditariedade.
- A colecistite quase sempre ocorre em associação com a colelitíase, embora em cerca de 10% dos casos ocorra na ausência de cálculos biliares.
- A colecistite calculosa aguda é a razão mais comum para colecistectomia de emergência.
- O câncer de vesícula biliar quase sempre está associado a cálculos biliares. Devido ao estágio avançado no momento do diagnóstico, ele tem prognóstico muito desfavorável.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Mecanismos de Lesão e Reparo Hepáticos

Gouw ASW, Clouston AD, Theise ND. Ductular reactions in human livers: diversity at the interface. *Hepatology*. 1853;54:2011. [Uma revisão das reações ductulares, a resposta das células-tronco de fígados humanos em todas as doenças hepáticas, que estão relacionadas com mecanismos de regeneração, fibrogênese e neoplasia.]

Kocabayoglu P, Friedman SL. Cellular basis of hepatic fi brosis and its role in inflammation and cancer. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013;5:217. [Relaciona o que se sabe sobre células estreladas hepáticas e outras células miofibroblásticas do fígado com processos de doenças inflamatórias, fibrosantes e neoplásicas.]

Insuficiência Hepática Aguda, Crônica e Crônica Agudizada

Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *New Engl J Med*. 2013;369:2525. [Uma excelente revisão clínica.]

Berzigotti A, Seijo S, Reverter E, et al. Assessing portal hypertension in liver diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:141. [Definições e metodologias em desenvolvimento para avaliar a hipertensão portal.]

Khungar V, Poordad F. Hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2012;16:301. [Uma boa visão geral de uma das sequelas mais ameaçadoras de todas as formas de insuficiência hepática.]

Quaglia A, Alves VA, Balabaud C, et al. Role of aetiology in the progression, regression, and parenchymal remodelling of liver disease: implications for liver biopsy interpretation. *Histopathology*. 2016;68:953. [Uma revisão geral comparando e contrastando variantes clínicas e patológicas de estágios avançados de diferentes doenças agudas e crônicas do fígado.]

Yoon E, Babar A, Choudhary M, et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4:131.

Hepatite Viral

Chung RT, Baumert TF. Curing chronic hepatitis C – the arc of medical triumph. *New Engl J Med*. 2014;370:1576. [Uma excelente perspectiva sobre como e por que a hepatite C pode ser curada.]

Trepo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B infection. *Lancet*. 2014;384:2053. [Um exame minucioso da natureza em constante evolução da hepatite B e nossas tentativas de preveni-la e tratá-la.]

Ward JW, Lok AS, Thomas DL. Report on a single-topic conference on “Chronic viral hepatitis – strategies to improve effectiveness of screening and treatment”. *Hepatology*. 2012;55:307. [Uma visão geral de todos os aspectos da hepatite viral crônica e da relação da patologia com o curso e tratamento da doença.]

Doenças Hepáticas Autoimunes

Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015;386:1565. [Uma doença hepática clássica cujas origens permanecem obscuras – o mais recente naquilo que é compreendido ou conjecturado.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Eng J Med*. 2016;375:1161. [Uma revisão abrangente de todos os aspectos desta doença.]

Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatites – update 2015. *J Hepatol*. 2015;62:S100. [Uma revisão de patogenia, diagnóstico e abordagens de tratamento.]

Lesão Hepática Induzida por Medicamentos e Tóxicos

Crawford JM. Histologic fi ndings in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012;16:699. [Um exame minucioso das mudanças morfológicas na doença hepática alcoólica e dos mecanismos subjacentes que as produzem.]

Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009;29:364.

Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:231. [Uma discussão sobre as vias de progressão da doença e possíveis intervenções.]

Doenças Hepáticas Metabólicas

Hardy T, Oakley F, Anstee QM, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and disease spectrum. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:451. [Uma discussão abrangente sobre a patogenia da NAFLD.]

Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 2010;139:393. [Uma revisão abrangente.]

Rosencrantz R, Schilsky M. Wilson disease: pathogenesis and clinical considerations in diagnosis and treatment. *Semin Liver Dis*. 2011;31:245. [Uma revisão ainda atual das características básicas e translacionais da doença.]

Síndromes Colestáticas

Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, et al. Changing nomenclature for PBC: From “cirrhosis” to “cholangitis”. *Hepatology*. 2015;62:1620. [Uma mudança de nomenclatura por especialistas em doenças do fígado em resposta às necessidades dos pacientes e seus defensores.]

Hirschfi eld GM, Heathcote EJ, Gershwin ME. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology*. 2010;139:1481. [Uma visão geral detalhada das características mais comuns da doença hepática.]

Paumgartner G. Biliary physiology and disease: refl ections of a physician-scientist. *Hepatology*. 2010;51:1095. [Como o trabalho de pesquisa vem a exercer um impacto na medicina clínica, às vezes, lentamente, ao longo de décadas.]

Tumores Hepáticos Benignos e Malignos

Bioulac-Sage P, Cubel G, Balabaud C. Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. *Semin Liver Dis*. 2011;31:91. [Da equipe em grande parte responsável pelas novas subclassificações moleculares de adenomas hepatocelulares.]

Bosman F, Carneiro F, Hruban R, eds. *WHO Classifi cation of Tumours of the Digestive System*. ed 4 Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010. [A Bíblia atual para os tumores do fígado e da árvore biliar e do restante do trato digestivo.]

Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:1245. [Perspectivas clínicas, radiológicas, patológicas e oncológicas relacionadas.]

Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2014;383:2168. [Atualização sobre

******ebook converter DEMO Watermarks*******

patogenia e características clínicas.]
Shibata T, Aburatani H. Exploration of liver cancer genomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:340. [Uma revisão da patogenia do carcinoma hepatocelular observada através do prisma da análise dos genomas do câncer.]

[*] *Nota da Revisão Científica*: Essa bilirrubina, formada no interior dos macrófagos do sistema retículo endotelial, também é denominada bilirrubina não conjugada ou indireta.

[†] *Nota da Revisão Científica*: Essa bilirrubina excretada na bile, após a conjugação com a(s) molécula(s) de ácido glicurônico, é chamada bilirrubina direta ou conjugada.

[‡] *Nota da Revisão Científica*: O urobilinogênio e o estercobilinogênio são formados no lúmen intestinal, pela ação da β-glicuronidases bacterianas sobre a bilirrubina direta; sendo que o estercobilinogênio é oxidado em estercobilina que garante a cor característica às fezes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pâncreas

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O pâncreas é um órgão retroperitoneal orientado transversalmente que se estende da alça em "C" do duodeno até o hilo do baço. Embora o pâncreas não apresente subdivisões anatômicas bem definidas, vasos adjacentes e ligamentos servem para demarcar o órgão em partes como cabeça, corpo e cauda.

O pâncreas é de fato dois órgãos agrupados em um. As ilhotas de Langerhans espalhadas pelo pâncreas exercem funções endócrinas críticas, e a porção exócrina que compõe a maior parte deste órgão é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

uma das principais fontes de enzimas essenciais para a digestão. Doenças que afetam o pâncreas podem constituir fonte de morbidade e mortalidade significativas. Infelizmente, a localização retroperitoneal do pâncreas e a natureza geralmente vaga dos sinais e sintomas associados à sua lesão ou à disfunção da porção exócrina permitem que muitas doenças pancreáticas progridam sem serem diagnosticadas por longos períodos de tempo; assim, o reconhecimento de distúrbios pancreáticos requer um elevado grau de suspeita.

O pâncreas recebe seu nome do grego *pankreas*, que significa "todo de carne", e é um órgão lobulado complexo. A porção endócrina constitui apenas 1% a 2% do pâncreas e é composta por cerca de 1 milhão de aglomerações celulares, as ilhotas de Langerhans; essas células secretam insulina, glucagon e somatostatina. As doenças mais significativas do *pâncreas endócrino* são o diabetes melito e as neoplasias; estas serão discutidas mais detalhadamente no Capítulo 20 e não serão mais discutidas neste capítulo.

O *pâncreas exócrino* é composto por *células acinares* e por dúctulos, e ductos transportam suas secreções até o duodeno. As células acinares são responsáveis pela síntese das enzimas digestivas, que são em sua maior parte produzidas como pró-enzimas inativas que são armazenadas nos *grânulos de zimogênio*. Quando as células acinares são estimuladas a secretar, os grânulos se fundem à membrana plasmática apical e liberam seu conteúdo no centro do lúmen acinar. Essas secreções são transportadas para o duodeno por meio de uma série de ductos anastomosados.

As células epiteliais que revestem os ductos também participam ativamente da secreção pancreática: as células cúbicas revestem os dúctulos menores e secretam um fluido rico em bicarbonato, enquanto as células colunares que revestem os ductos maiores produzem mucina. As células epiteliais dos ductos também expressam o *regulador da condutância transmembranar da fibrose cística (RTFC)*; o funcionamento aberrante dessa proteína de membrana afeta o conteúdo bioquímico e a viscosidade das secreções pancreáticas. O RTFC exerce papel fundamental na fisiopatologia das doenças

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pancreáticas em pessoas com fibrose cística (Cap. 7).

Conforme discutido posteriormente, a autodigestão do pâncreas (p. ex., na pancreatite) pode ser um evento catastrófico. Diversos mecanismos de segurança evoluíram para minimizar o risco de ocorrência desse fenômeno:

- A maioria das enzimas pancreáticas é sintetizada como pró-enzimas inativas e sequestradas em grânulos zimogênicos limitados por uma membrana, mencionado anteriormente.
- A ativação das pró-enzimas requer a conversão do tripsinogênio em tripsina pela enteropeptidase duodenal (também denominada *enterocinase*).
- Inibidores da tripsina (p. ex., SPINK1, também conhecido como *inibidor de serino-protease tipo 1 de Kazal*) também são secretados pelas células acinares e ductais.
- A tripsina se autocliva e se desativa, um mecanismo de *feedback* negativo que normalmente estabelece um limite dos níveis locais de tripsina ativada.
- As células acinares são notavelmente resistentes à ação de enzimas ativadas, como a tripsina, a quimotripsina e a fosfolipase A_2.

As doenças do pâncreas exócrino, incluem fibrose cística, anomalias congênitas, pancreatites aguda e crônica e neoplasias. A fibrose cística é discutida em detalhes no Capítulo 7; os demais processos patológicos são discutidos neste capítulo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Anomalias congênitas

O desenvolvimento pancreático é um processo complexo que envolve a fusão dos primórdios dorsal e ventral; desvios sutis nesse processo frequentemente originam variações congênitas na anatomia do pâncreas. Apesar de a maioria delas não causar doença clínica, variantes (especialmente na anatomia ductal) podem representar desafios para endoscopistas e cirurgiões. Por exemplo, a falha no reconhecimento da anatomia idiossincrática poderia resultar em uma secção inadvertida do ducto pancreático durante uma cirurgia, causando pancreatite.

Agenesia

Muito raramente, o pâncreas pode estar totalmente ausente, uma condição geralmente (mas não invariavelmente) associada a outras malformações graves incompatíveis com a vida. O gene *homeobox pancreático e duodenal 1 (PDX1)* é um homodomínio do fator de transcrição crítico para o desenvolvimento normal do pâncreas, e mutações na linhagem germinativa têm sido associadas à agenesia do pâncreas.

Pâncreas Divisum

Pâncreas *divisum* (pâncreas dividido) é a anomalia congênita mais comum do pâncreas, com incidência de 3% a 10%. Na maioria dos indivíduos, o ducto pancreático principal (ducto de Wirsung) une-se ao ducto biliar comum apenas próximo à ampola hepatopancreática (ampola de Vater), e o ducto pancreático acessório (ducto de Santorini) drena para o duodeno através de uma papila menor separada. O pâncreas *divisum* é causado pela falha da fusão dos sistemas de ductos fetal do primórdio pancreático dorsal e ventral. Como resultado, a maior parte do pâncreas (formado pelo primórdio pancreático dorsal) drena para o duodeno através de uma papila

******ebook converter DEMO Watermarks*******

menor de pequeno calibre. O ducto pancreático principal em indivíduos com pâncreas *divisum* drena apenas uma pequena porção da cabeça da glândula através da ampola hepatopancreática. Mais de 95% dos indivíduos são assintomáticos. Os 5% restantes desenvolvem pancreatite aguda ou crônica, possivelmente relacionada com a drenagem inadequada das secreções pancreáticas por meio da papila menor.

Pâncreas Anular

Pâncreas anular é uma variante relativamente incomum da fusão pancreática na qual um anel de tecido pancreático circunda completamente o duodeno. Pode se manifestar com sinais e sintomas de obstrução duodenal, como distensão gástrica e vômito.

Pâncreas Ectópico

O tecido pancreático situado aberrantemente, ou *ectópico*, ocorre em cerca de 2% da população; os locais de ocorrência mais comum são o estômago e o duodeno, seguidos pelo jejuno, divertículo ileal (divertículo de Meckel) e íleo. Esses resquícios embrionários são tipicamente pequenos (variado de milímetros a centímetros de diâmetro) e estão localizados na submucosa; eles são compostos por ácinos pancreáticos normais com ilhotas ocasionais. Embora geralmente seja incidental e assintomático, o pâncreas ectópico pode tornar-se inflamado, levando a dor ou, raramente, pode causar sangramento da mucosa. Aproximadamente 2% dos tumores neuroendócrinos pancreáticos (Cap. 20) surgem a partir do tecido pancreático ectópico.

Cistos Congênitos

Os *cistos congênitos* resultam do desenvolvimento anômalo dos ductos pancreáticos. Na *doença policística*, os rins, o fígado e o pâncreas podem conter cistos (Cap. 14). Os cistos congênitos geralmente são uniloculares e variam entre um tamanho microscópico até 5 cm de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

diâmetro. São revestidos por um epitélio cúbico uniforme ou um epitélio pavimentoso e são encerrados em uma fina cápsula fibrosa. Esses cistos benignos contêm um fluido *seroso* claro – uma característica importante que os distingue das neoplasias císticas do pâncreas, que são frequentemente *mucinosas* (discutido posteriormente).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pancreatite

Os distúrbios inflamatórios do pâncreas são divididos em formas aguda e crônica. Na *pancreatite aguda*, a função pode retornar à normalidade se a causa subjacente da inflamação for removida. Por outro lado, a *pancreatite crônica* causa destruição irreversível do pâncreas exócrino.

Pancreatite Aguda

A pancreatite aguda é um distúrbio inflamatório reversível que varia em relação à gravidade, de edema focal e necrose gordurosa a necrose hemorrágica difusa. A pancreatite aguda é relativamente comum, com incidência anual de 10 a 20 pessoas por cada 100 mil no Ocidente.

Etiologia

A causa mais comum de pancreatite aguda nos Estados Unidos é a impactação de cálculos biliares dentro do ducto biliar comum, obstruindo o fluxo das enzimas pancreáticas através da ampola hepatopancreática ("pancreatite de cálculos biliares"); logo em seguida está a pancreatite secundária à ingestão excessiva de álcool. *Em geral, os cálculos biliares e o etilismo representam mais de 80% dos casos de pancreatite aguda*, sendo os demais causados por múltiplos fatores (Tabela 17.1). Estes incluem os seguintes:

- *Obstruções dos ductos pancreáticos não relacionadas com os cálculos biliares* (p. ex., devido ao câncer pancreático ou outras neoplasias periampulares, pâncreas *divisum*, lama biliar ou parasitos, particularmente *Ascaris lumbricoides* e o *Clonorchis sinensis*).
- *Medicamentos* como anticonvulsivantes, agentes quimioterápicos contra o câncer, diuréticos tiazídicos, estrogênios e mais de outros 85 em uso clínico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Infecções* pelo vírus da caxumba ou pelo vírus de Coxsackie que podem afetar diretamente as células do pâncreas exócrino.
- *Distúrbios metabólicos*, incluindo hipertrigliceridemia, hiperparatireoidismo e outros estados hipercalcêmicos.
- *Isquemia* devido a trombose vascular, embolia, vasculite ou choque.
- *Trauma*, tanto contuso como iatrogênico durante uma cirurgia ou endoscopia.
- *Mutações nas células germinativas* envolvendo genes que codificam as enzimas pancreáticas ou seus inibidores. Por exemplo, a *pancreatite hereditária* é uma rara doença autossômica dominante com 80% de penetrância, caracterizada por crises recorrentes de pancreatite grave, geralmente iniciados na infância. É causada por mutações no gene *PRSS1*, que codifica o tripsinogênio, a pró-enzima da tripsina pancreática. As mutações patogênicas alteram o local por meio do qual a tripsina se cliva e se autoinativa, anulando um importante mecanismo de *feedback* negativo. Esse defeito causa não só a hiperativação da tripsina, como também a hiperativação de muitas outras enzimas digestivas que requerem a clivagem da tripsina para sua ativação. Como resultado dessa atividade protease descontrolada, o pâncreas está propenso à autodigestão e à lesão. As mutações de perda de função em genes que codificam inibidores de protease, tais como *SPINK1*, são menos comumente associadas à pancreatite hereditária.

Tabela 17.1

Fatores Etiológicos na Pancreatite Aguda

Metabólicos

Etilismo*

Hiperlipoproteinemia

Hipercalcemia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Medicamentos (p. ex., azatioprina)

Genéticos

Mutações nos genes tripsinogênio catiônico (PRSSI)e inibidor da tripsina (SPINK1)

Mecânicos

Cálculos biliares*

Trauma

Lesão iatrogênica

Lesão perioperatória

Procedimentos endoscópicos com injeção de contraste

Vasculares

Choque

Ateroembolia

Poliarterite nodosa

Infecciosos

Caxumba

Vírus de Coxsackie

---

* Causas mais comuns nos Estados Unidos.

É digno de nota que 10% a 20% dos casos de pancreatite aguda não apresentam nenhuma causa identificável (*pancreatite idiopática*), embora um crescente conjunto de evidências sugira que muitos possam apresentar uma base genética subjacente. Por exemplo, um subconjunto destes pacientes com a denominada *pancreatite idiopática* apresenta mutações subjacentes nas células germinativas do gene *CFTR* com sintomas predominantemente restritos ao pâncreas (Cap. 7).

Patogenia

A pancreatite aguda parece ser causada pela autodigestão do pâncreas por enzimas pancreáticas ativadas inadequadamente. Como descrito anteriormente, uma vez ativada, a tripsina é capaz de converter outras formas zimogênicas de enzimas pancreáticas para sua forma ativada. A ativação prematura da tripsina no interior do tecido pancreático pode liberar essas pró-enzimas (p. ex., fosfolipases e elastases), levando à lesão tecidual e inflamação. A tripsina também converte a pré-calicreína na sua forma ativa, acionando então o sistema de cininas e, por meio da ativação do fator XII (fator de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Hageman), também são desencadeados os sistemas de coagulação e complemento (Cap. 4). Três vias podem incitar a ativação enzimática inicial que pode levar à pancreatite aguda (Fig. 17.1):

- *Obstrução do ducto pancreático*. A impactação de um cálculo biliar ou de lama biliar, ou a compressão extrínseca do sistema ductal por uma massa, bloqueia o fluxo ductal, aumenta a pressão intraductal e propicia o acúmulo de um fluido intersticial rico em enzimas. Uma vez que a lipase é secretada na sua forma ativa, pode haver o surgimento de necrose gordurosa localizada. Os tecidos lesados, os miofibroblastos periacinares e os leucócitos liberam então citocinas pró-inflamatórias que promovem inflamação local e edema intersticial por meio de um extravasamento microvascular. Além disso, o edema compromete o fluxo sanguíneo local, causando insuficiência vascular e lesão isquêmica às células acinares.
- *Lesão primária das células acinares*. Esse mecanismo patogênico está envolvido na pancreatite aguda causada por isquemia, infecções virais (p. ex., caxumba), medicamentos e trauma direto do pâncreas.
- *Transporte intracelular defectivo de pró-enzimas nas células acinares*. Em células acinares normais, as enzimas digestivas destinadas aos grânulos zimogênicos (e posterior liberação extracelular) e as enzimas hidrolíticas destinadas aos lisossomos são transportadas em vias distintas após sua síntese no retículo endoplasmático. No entanto, pelo menos em alguns modelos animais de lesão metabólica, as pró-enzimas pancreáticas e as hidrolases lisossômicas encontram-se armazenadas em um mesmo compartimento. Isso resulta na ativação das pró-enzimas, na ruptura lisossômica (ação das fosfolipases) e na liberação local de enzimas ativadas. O papel desse mecanismo na pancreatite aguda humana não está claro.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

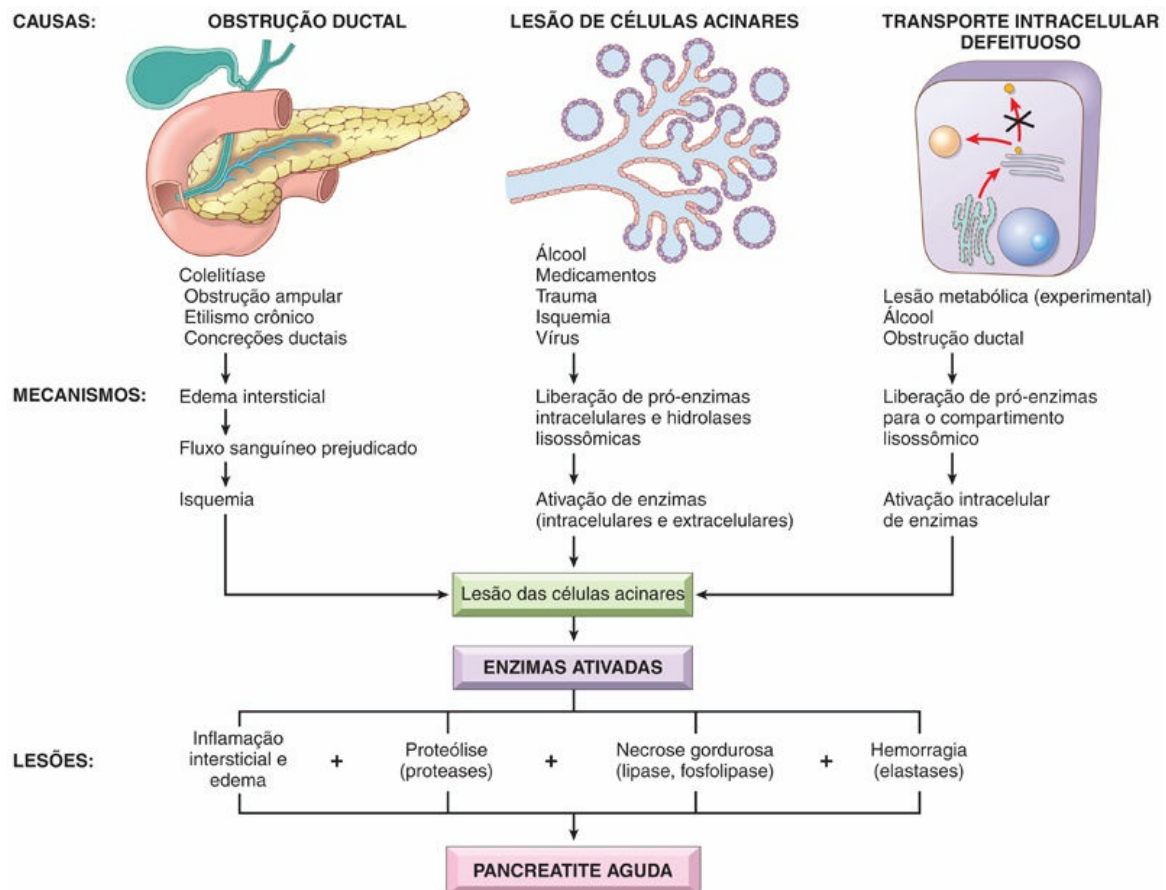



FIGURA 17.1 Patogenia proposta da pancreatite aguda.

O consumo de álcool pode causar pancreatite por meio de diversos mecanismos. O álcool aumenta transitoriamente a secreção pancreática exócrina e a contração do músculo do esfíncter da ampola hepatopancreática (ou esfíncter de Oddi, o músculo que regula fluxo do suco pancreático através da ampola hepatopancreática). O álcool também exerce efeitos tóxicos diretos sobre as células acinares, incluindo a indução de estresse oxidativo nas células acinares, o que leva a danos na membrana (discutido posteriormente). Finalmente, a ingestão crônica de álcool resulta na secreção de um fluido pancreático rico em proteínas, que leva à deposição de tampões proteicos espessos e à obstrução dos ductos pancreáticos pequenos.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As alterações básicas nos casos de pancreatite aguda são: **(1) extravasamento microvascular, causando edema, (2) necrose gordurosa causada por lipases, (3) reação inflamatória aguda, (4) destruição proteolítica do parênquima pancreático e (5) destruição dos vasos sanguíneos, que desencadeia hemorragia intersticial.**

Nas formas mais brandas, há edema intersticial e áreas focais de necrose gordurosa no pâncreas e na gordura peripancreática (Fig. 17.2A). A necrose gordurosa é resultado da destruição enzimática das células de gordura; os ácidos graxos liberados combinam-se com o cálcio para formar sais insolúveis que se precipitam *in situ*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

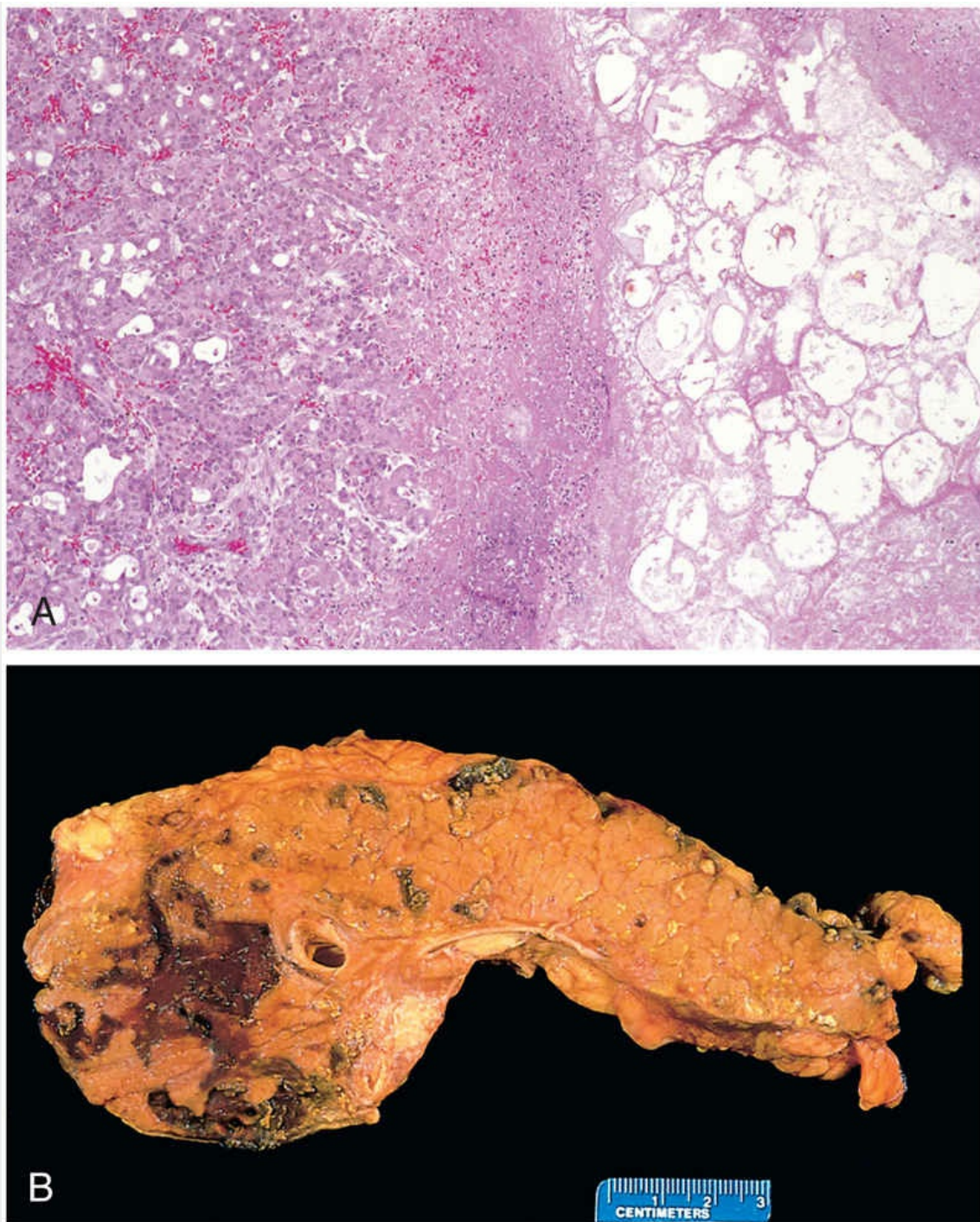



FIGURA 17.2 Pancreatite aguda. (A) O campo microscópico exibe uma região de necrose gordurosa (*à direita*) e necrose parenquimatosa pancreática focal (*centro*). (B) O pâncreas foi seccionado longitudinalmente para exibir as áreas escuras de hemorragia na substância pancreática e uma área focal pálida de necrose gordurosa na gordura peripancreática (*superior, à esquerda*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Nas formas mais graves, como a **pancreatite aguda necrosante**, a lesão também envolve células acinares e ductais, as ilhotas de Langerhans e os vasos sanguíneos. Macroscopicamente, o pâncreas exibe áreas hemorrágicas vermelho-escuras intercaladas aos focos de **necrose gordurosa** branco-amarelados pálidos (Fig. 17.2B). A necrose gordurosa também pode ocorrer na gordura extrapancreática, incluindo o omento e o mesentério intestinal, e até fora da cavidade abdominal (p. ex., na gordura subcutânea). Na maioria dos casos, o peritônio contém um fluido seroso, acastanhado e ligeiramente turvo com glóbulos de gordura (derivada do tecido adiposo digerido enzimaticamente). Na forma mais grave, a **pancreatite hemorrágica**, a extensa necrose parenquimal é acompanhada por hemorragia difusa dentro da glândula.

Características Clínicas

A dor abdominal é a principal manifestação da pancreatite aguda. Sua gravidade varia de branda e desconfortável a grave e incapacitante. A pancreatite aguda é diagnosticada principalmente pela presença de elevadas atividades plasmáticas de amilase e lipase, e pela exclusão de outras causas de dor abdominal. Em 80% dos casos, a pancreatite aguda é branda e autolimitada; os demais 20% desenvolvem um quadro grave da doença.

A pancreatite aguda plenamente desenvolvida constitui uma emergência médica de primeira magnitude. As pessoas afetadas geralmente apresentam um início súbito e calamitoso de "abdome agudo", com dor e ameaçadora ausência de sons intestinais. Caracteristicamente, a dor é constante e intensa, frequentemente referida na parte superior do dorso; ela deve ser diferenciada das dores que apresentam outras causas como úlcera péptica perfurada, cólica biliar, colecistite aguda com ruptura e oclusão dos vasos mesentéricos com infarto intestinal.

As manifestações da pancreatite aguda grave são atribuídas à liberação sistêmica de enzimas digestivas e à ativação explosiva da resposta inflamatória. A avaliação clínica inicial pode revelar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

leucocitose, coagulação intravascular disseminada (Cap. 12), síndrome da angústia respiratória aguda (devido ao dano alveolar difuso) (Cap. 13) e necrose gordurosa difusa. O colapso vascular periférico (choque) pode rapidamente se seguir como resultado do aumento da permeabilidade microvascular e da consequente hipovolemia, combinada com a endotoxemia (a partir da interrupção das barreiras entre a flora gastrointestinal e a corrente sanguínea), e insuficiência renal devido a necrose tubular aguda (Cap. 14).

Os achados laboratoriais incluem amilase sérica marcadamente elevada durante as primeiras 24 horas, seguida (entre 72 a 96 horas) de crescentes atividades de lipase sérica. A hipocalcemia pode resultar da precipitação do cálcio em áreas de necrose gordurosa; se persistente, é um sinal de mau prognóstico. O pâncreas inflamado aumentado pode ser visualizado por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).

É essencial no manejo da pancreatite a terapia de suporte (p. ex., manter a pressão sanguínea e aliviar a dor) e o "descanso" do pâncreas pela restrição total de alimentos e líquidos. Em 40% a 60% dos casos de pancreatite aguda necrosante, os restos necróticos tornam-se infectados, geralmente por microrganismos gram-negativos do trato digestório, complicando ainda mais a evolução clínica. Embora a maioria das pessoas com pancreatite aguda acabe se recuperando, cerca de 5% morrem de choque durante a primeira semana da doença; a síndrome da angústia respiratória aguda e a falência renal aguda são complicações ameaçadoras. Nos pacientes sobreviventes, as sequelas incluem *"abscessos" pancreáticos* estéreis ou infectados ou *pseudocistos pancreáticos*.

Pseudocistos Pancreáticos

Uma sequela comum da pancreatite aguda (e, em particular, da pancreatite alcoólica) é o *pseudocisto pancreático*. Áreas liquefeitas de tecido pancreático necrosado tornam-se envolvidas por um tecido fibroso e formam um espaço cístico sem revestimento epitelial interno (por isso a designação *pseudo*). O conteúdo do cisto é rico em enzimas pancreáticas, e uma avaliação laboratorial do aspirado do cisto pode

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ter valor diagnóstico. Cerca de 75% de todos os cistos pancreáticos são pseudocistos. Enquanto muitos pseudocistos se resolvem espontaneamente, outros podem se tornar infectados secundariamente, e os pseudocistos maiores podem comprimir ou até mesmo perfurar estruturas adjacentes.

Morfologia

Os pseudocistos geralmente são solitários; estão comumente inseridos à superfície da glândula e envolvem os tecidos peripancreáticos, como o saco omental menor ou o retroperitônio entre o estômago e o colo transverso ou o fígado (Fig. 17.3A). Eles podem variar de 2 cm a 30 cm de diâmetro. Como os pseudocistos se formam cercando as áreas de necrose gordurosa hemorrágica, eles geralmente são compostos por debris necróticos cercados por paredes de tecido de granulação e fibroblastos, sem revestimento epitelial (Fig. 17.3B). Se eles estiverem infectados, formam-se abscessos pancreáticos.

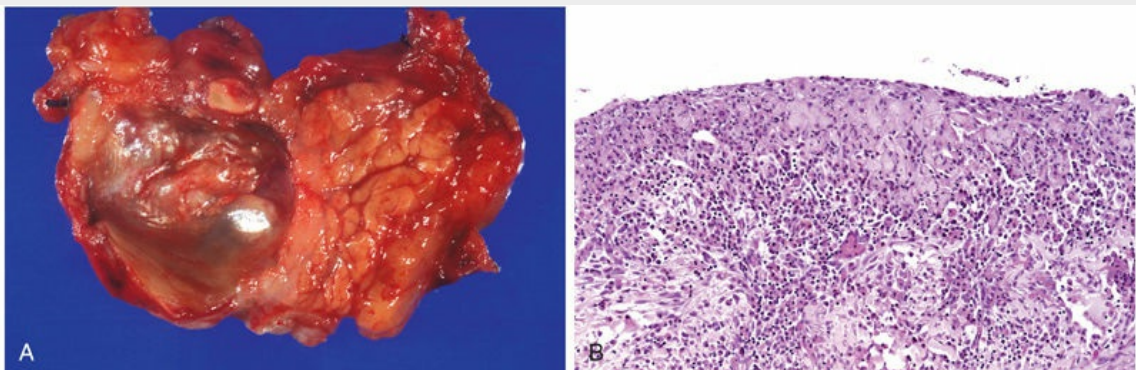



FIGURA 17.3 Pseudocisto pancreático. (A) Corte transversal que revela um cisto pouco definido com uma parede necrótica acastanhada. (B) Histologicamente, o cisto carece de revestimento epitelial e, em vez deste, é revestido por fibrina e tecido de granulação, com alterações típicas da inflamação crônica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pancreatite Crônica

A pancreatite crônica é caracterizada por inflamação de longo prazo que leva à destruição irreversível do pâncreas exócrino, seguida eventualmente pela perda das células de Langerhans. Vale ressaltar que episódios recorrentes de pancreatite aguda, independentemente da etiologia, podem evoluir ao longo do tempo para uma pancreatite crônica. A prevalência da pancreatite crônica é difícil de determinar, mas provavelmente varia entre 0,04% e 5% da população dos Estados Unidos.

Etiologia

De longe, **a causa mais comum da pancreatite crônica é o consumo abusivo do álcool por longo período de tempo.** Os homens de meia-idade constituem a maioria dos pacientes nesse grupo etiológico. As causas menos comuns de pancreatite crônica incluem as seguintes:

- *Obstrução ductal.* A obstrução de longo prazo do ducto pancreático, como por exemplo, por pseudocistos, cálculos, neoplasias ou pâncreas *divisum*.
- *Pancreatite tropical*, uma disfunção heterogênea mal caracterizada observada na África e na Ásia, com um subgrupo de casos que apresentam uma base hereditária.
- *Pancreatite hereditária*, devido a mutações no gene do tripsinogênio pancreático (*PRRS1*) ou no gene *SPINK1*, que codifica o inibidor da tripsina (Tabela 17.1).
- *Pancreatite crônica associada a mutações CFTR*. A fisiopatologia da pancreatite crônica na fibrose cística é discutida em mais detalhes no Capítulo 7.
- *Pancreatite autoimune* é uma forma patogenicamente distinta da pancreatite crônica que está associada à presença de plasmócitos secretores de IgG4 no pâncreas. A pancreatite autoimune é uma manifestação da doença relacionada com IgG (Cap. 5), que pode envolver múltiplos tecidos. É importante ser reconhecida porque responde à terapia com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

esteroides.

Cerca de 40% dos indivíduos com pancreatite crônica não apresentam fator de predisposição reconhecível. Em relação à pancreatite aguda, contudo, o crescente número desses casos “idiopáticos” está associado às mutações herdadas de genes, como *CFTR*, que são importantes para o funcionamento normal do pâncreas exócrino. Estudos recentes também identificaram polimorfismos em genes que codificam enzimas pancreáticas exócrinas, incluindo carboxipeptidase A1 (*CPA1*) e lipase (*CEL*), que podem conferir maior suscetibilidade à pancreatite crônica.

Patogenia

Embora a patogenia da pancreatite crônica não esteja bem definida, várias hipóteses são propostas:

- *Obstrução ductal por concreções*. Muitos dos agentes causadores da pancreatite crônica (p. ex., o álcool) aumentam a concentração proteica das secreções pancreáticas, e essas proteínas podem formar tampões ductais.
- *Tóxico-metabólica*. Agentes tóxicos, inclusive o álcool e seus derivados metabólicos, podem exercer efeito tóxico direto sobre as células acinares, causando acúmulo de lipídios, perda das células acinares e consequente fibrose parenquimal.
- *Estresse oxidativo*. O estresse oxidativo induzido pelo álcool pode gerar radicais livres nas células acinares, causando lesões à membrana (Cap. 2) e subsequente expressão de quimiocinas, como a interleucina 8 (IL-8), que recruta células inflamatórias. O estresse oxidativo também promove a fusão de lisossomos e grânulos de zimogênio resultando em necrose das células acinares, inflamação e fibrose.
- *Ativação inapropriada de enzimas pancreáticas* devido a mutações que afetam os genes mencionados anteriormente.

Em contraste com a pancreatite aguda, uma variedade de citocinas
******ebook converter DEMO Watermarks*******

pró-fibrogênicas – como o fator de crescimento transformador beta (TGF-β), o fator de crescimento do tecido conjuntivo e o fator de crescimento derivado das plaquetas – é secretada na pancreatite crônica pelas células imunes infiltrativas, como os macrófagos. Essas citocinas induzem a ativação e a proliferação de miofibroblastos periacinares ("células estreladas pancreáticas"), que depositam colágeno e originam a fibrose.

Morfologia

A pancreatite crônica é caracterizada por **fibrose parenquimatosa, redução do número e tamanho dos ácinos e dilatação variável dos ductos pancreáticos**; inicialmente há relativo escasseamento das ilhotas de Langerhans (Fig. 17.4A). A **perda dos ácinos** é uma característica constante, geralmente com um infiltrado inflamatório crônico em torno dos lóbulos e ductos remanescentes. O epitélio ductal pode estar atrofiado ou hiperplásico, ou pode exibir metaplasia escamosa, e as concreções ductais podem ser notadas (Fig. 17.4B). As ilhotas de Langerhans remanescentes tornam-se incorporadas pelo tecido esclerótico e podem se fundir e parecer aumentadas; eventualmente, elas também desaparecem. Na avaliação macroscópica, a glândula é rígida, algumas vezes apresentando ductos extremamente dilatados e concreções visíveis.

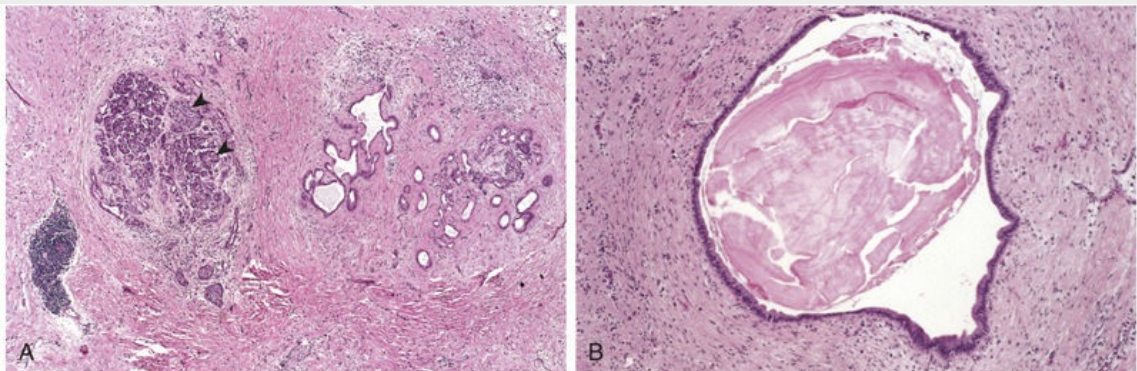



FIGURA 17.4 Pancreatite crônica. (A) A fibrose extensa e a atrofia deixaram apenas ilhotas residuais (*à esquerda*) e ductos (*à direita*),

******ebook converter DEMO Watermarks*******

com células inflamatórias crônicas dispersas e tecido acinar. (B) Maior aumento exibindo ductos dilatados com concreções eosinofílicas espessas em um paciente com pancreatite alcoólica crônica.

A pancreatite autoimune (PAI) é uma forma distinta de pancreatite crônica caracterizada pela infiltração expressiva do pâncreas por linfócitos e plasmócitos, muitos dos quais são positivos para IgG4, acompanhada por fibrose concêntrica e por venulite (**pancreatite esclerosante linfoplasmocitária**).

Características Clínicas

A pancreatite crônica manifesta-se por surtos repetidos de icterícia transitória, vaga indigestão, ou por dores abdominal e nas costas persistentes ou recorrentes, ou pode ser totalmente silenciosa até causar insuficiência pancreática ou diabetes melito (este último como consequência da destruição das ilhotas). As crises podem ser desencadeadas por consumo abusivo de álcool, alimentação excessiva (que aumenta a demanda por secreções pancreáticas), opiáceos ou outros medicamentos que aumentam o tônus muscular do esfíncter da ampola hepatopancreática.

O diagnóstico da pancreatite crônica requer alto grau de suspeita clínica. Durante uma crise de dor abdominal, pode haver febre branda e elevação modesta de amilase sérica. No entanto, na doença em estágio terminal, a destruição dos ácinos pode ser tão avançada que as elevações enzimáticas estão ausentes. A obstrução induzida por cálculos biliares pode se manifestar como icterícia ou atividades elevadas de fosfatase alcalina sérica. Um achado muito útil é a visualização de calcificações no interior do pâncreas por meio de TC ou ultrassonografia. Perda de peso e edema hipoalbuminêmico devido à má absorção causada pela insuficiência do pâncreas exócrino também podem apontar para a doença.

Embora a pancreatite crônica não seja uma ameaça imediata à vida, o prognóstico a longo prazo é desfavorável, com taxa de mortalidade de 50% ao longo de 20-25 anos. As sequelas mais comuns a longo prazo da pancreatite crônica é a insuficiência de enzimas pancreáticas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

exócrinas, com consequente má absorção e deficiência de vitaminas lipossolúveis (Cap. 8). A insuficiência exócrina geralmente antecede a disfunção endócrina, e os pacientes com perda grave de ilhotas podem desenvolver diabetes melito (Cap. 20). Em outros pacientes, a *dor crônica grave* pode predominar no quadro clínico. Os *pseudocistos pancreáticos* (discutidos anteriormente) desenvolvem-se em cerca de 10% dos pacientes. A complicação de longo prazo mais temida da pancreatite crônica é o câncer de pâncreas. O risco para a transformação maligna na doença de início no adulto é modesto, com não mais de 5% dos pacientes desenvolvendo câncer em 20 anos. Em contraste, na pancreatite crônica que se inicia na infância, como a pancreatite hereditária secundária a mutações do gene *PRSS1*, confere um risco de vida de 40% a 55% para o câncer de pâncreas. Não é incomum que pacientes com mutações do *PRSS1* sofram pancreatectomia profilática.

Resumo

Pancreatite

- A *pancreatite aguda* é caracterizada por inflamação e dano parenquimal reversível que varia de edema focal e necrose gordurosa a necrose parenquimatosa difusa com hemorragia; a apresentação clínica varia amplamente, de dor abdominal branda a um colapso vascular rapidamente fatal.
- A *pancreatite crônica* é caracterizada por dano parenquimatoso irreversível e formação de cicatrizes; a apresentação clínica inclui má absorção crônica (devido à insuficiência pancreática exócrina) e diabetes melito (devido à perda de células das ilhotas).
- As duas formas compartilham mecanismos patogênicos similares; e a pancreatite aguda recorrente pode resultar em pancreatite crônica. A *obstrução ductal* e o *consumo abusivo prolongado de álcool* são as causas mais comuns de ambas as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

formas. A ativação inapropriada das enzimas digestivas pancreáticas (devido a mutações nos genes que codificam o tripsinogênio ou os inibidores da tripsina) e as lesões acinares primárias (causadas por agentes tóxicos, infecções, isquemia ou trauma) também causam pancreatite.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neoplasias Pancreáticas

As neoplasias pancreáticas exócrinas podem ser císticas ou sólidas. Alguns tumores são benignos, enquanto outros estão entre os mais letais das doenças malignas.

Neoplasias Císticas

As neoplasias císticas são tumores diversos que variam de cistos benignos inofensivos a tumores malignos invasivos, potencialmente letais. Aproximadamente 5% a 15% de todos os cistos pancreáticos são neoplásicos; eles constituem menos de 5% de todas as neoplasias pancreáticas. Algumas destas são quase sempre benignas (p. ex., o cistadenoma seroso); outras, como as neoplasias císticas mucinosas, podem ser benignas ou malignas.

Os cistadenomas serosos representam aproximadamente 25% de todas as neoplasias císticas pancreáticas; eles são compostos por células cúbicas ricas em glicogênio que circundam pequenos cistos que contêm um fluido claro de cor de palha (Fig. 17.5). Os tumores se manifestam tipicamente na sétima década de vida com sintomas inespecíficos, como dor abdominal; a proporção entre sexos feminino-masculino é de 2:1. Esses tumores são quase uniformemente benignos, e ressecção cirúrgica é curativa na vasta maioria dos pacientes. A maior parte dos cistadenomas serosos contém mutações somáticas de perda de função do gene supressor de tumor von Hippel-Lindau (*VHL*), que constitui um regulador negativo do fator indutor de hipóxia 1 alfa (HIF1- alfa) (Cap. 6).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

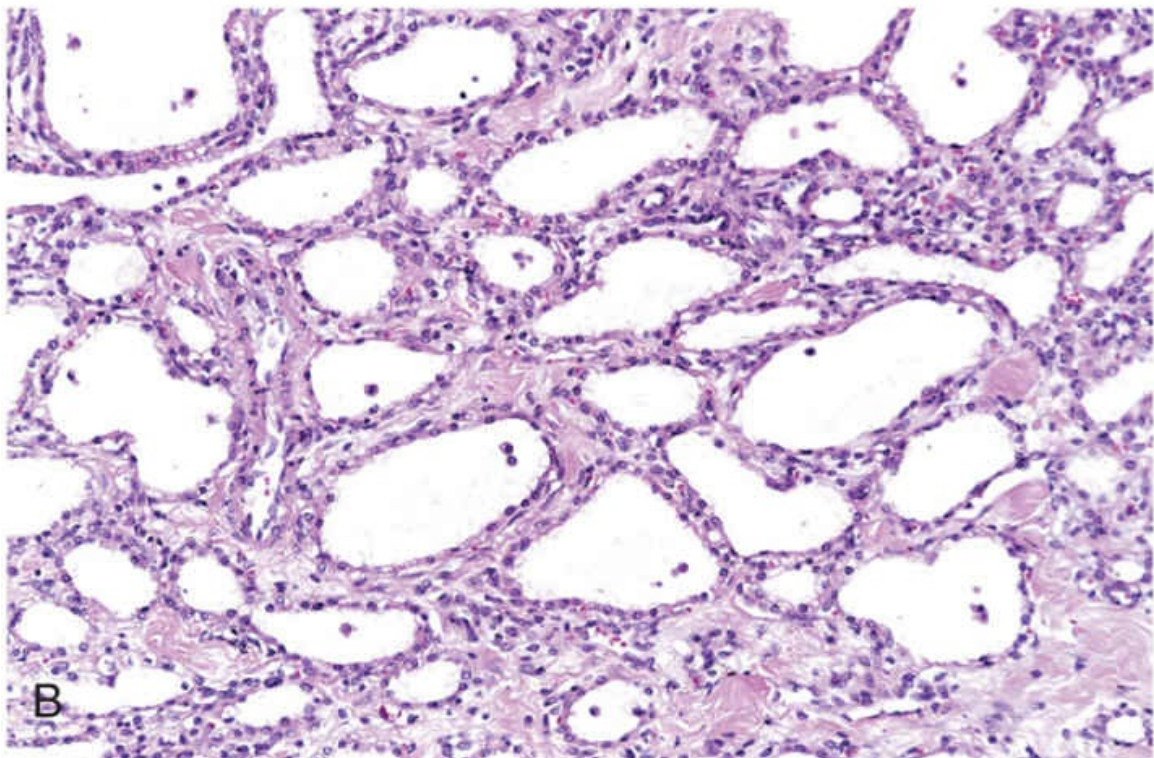



FIGURA 17.5 Cistadenoma seroso. (A) Corte transversal de um cistadenoma seroso. Apenas uma borda delgada de parênquima

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pancreático está remanescente. Os cistos são relativamente pequenos e contêm um fluido claro de cor de palha. (B) Os cistos são revestidos por epitélio cúbico sem atipia.

Ao contrário dos tumores císticos, **cerca** *de 95% das neoplasias císticas mucinosos surgem em mulheres, geralmente no corpo ou na cauda do pâncreas, e se manifestam como massas indolores e de crescimento lento.* Os espaços císticos são preenchidos por uma mucina pegajosa e espessa, e os cistos são revestidos por epitélio mucinoso colunar com um estroma densamente celular associado, de forma semelhante ao ovário (Fig. 17.6). Com base no grau de atipia citológica e arquitetônica do revestimento epitelial, as neoplasias císticas mucinosas não invasivas são classificadas como sendo displasias *de grau leve, moderado ou grave*. Até um terço desses cistos pode estar associado a um adenocarcinoma invasivo, outra importante diferença dos tumores serosos. A pancreatectomia distal para cistos mucinosos não invasivos é tipicamente curativa, mesmo no caso de displasia grave.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

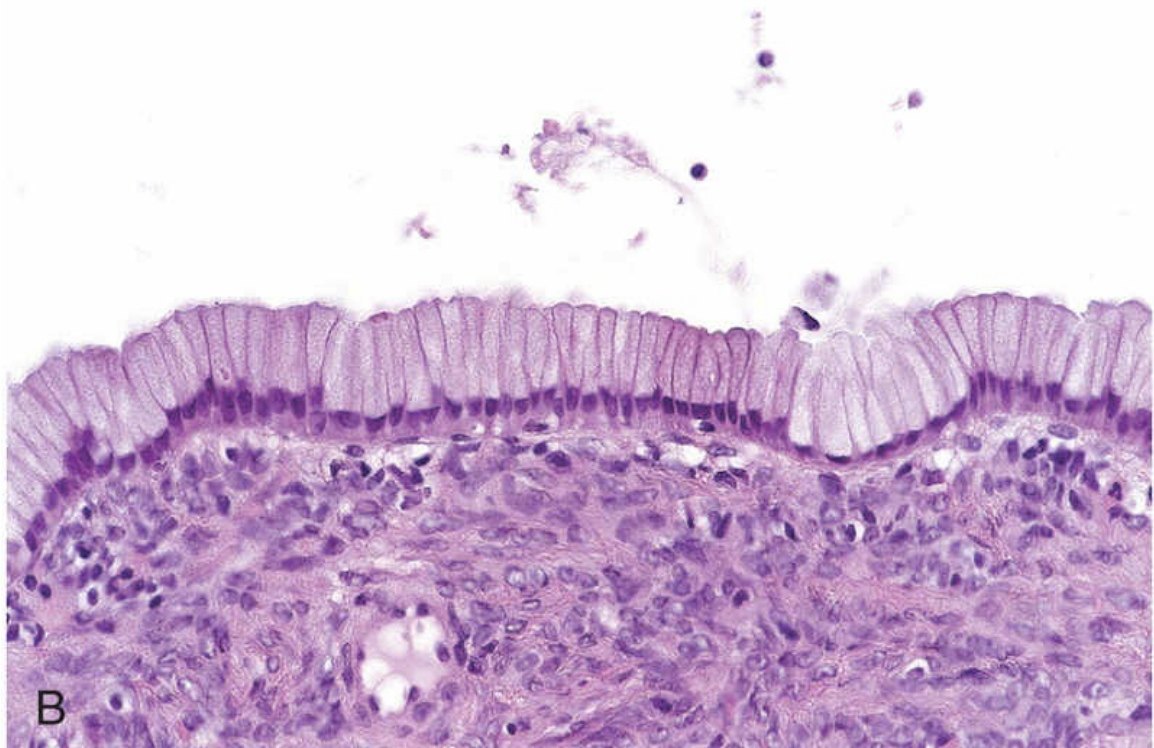
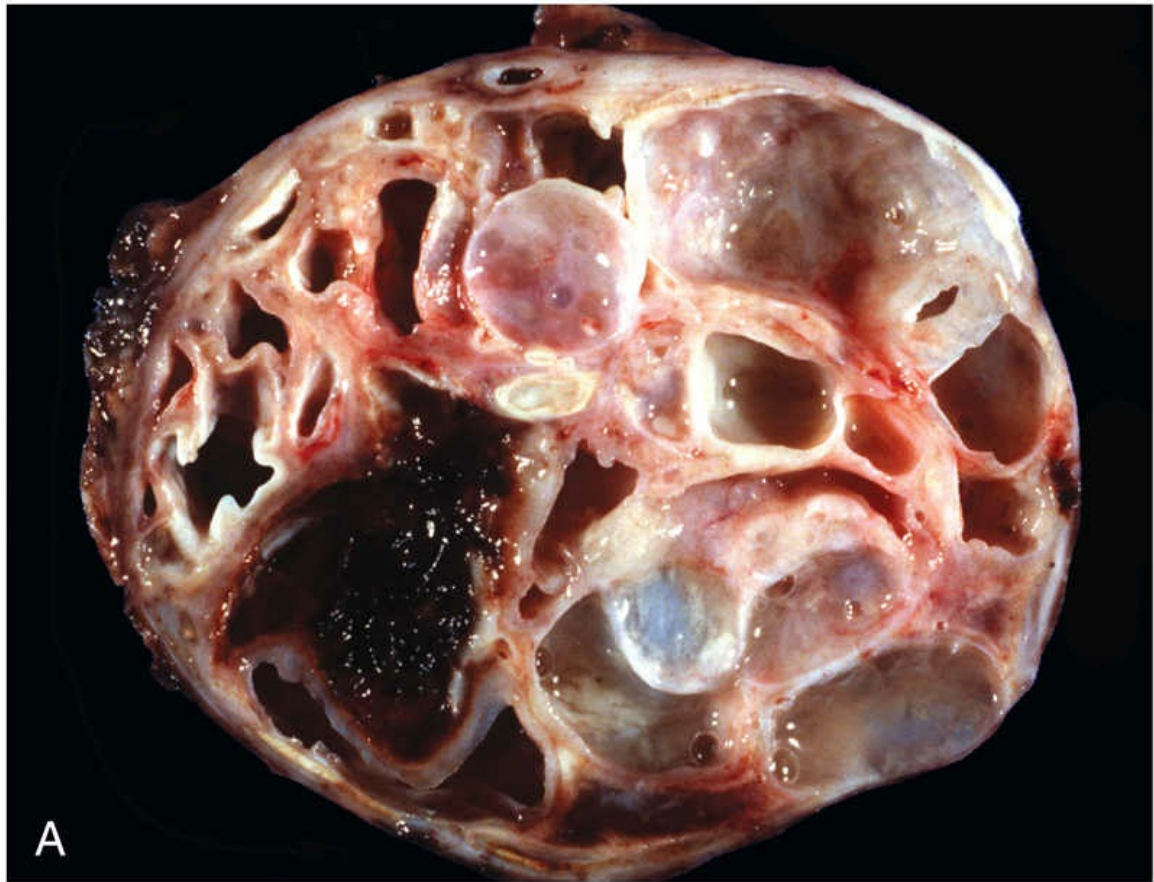



FIGURA 17.6 Neoplasia cística mucinosa. (A) Corte transversal de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

um cisto multiloculado mucinoso na cauda do pâncreas. Os cistos são grandes e preenchidos por uma mucina viscosa. (B) Os cistos são delineados por epitélio colunar mucinoso, com estroma densamente celular semelhante ao do ovário.

Neoplasias Mucinosas Papilares Intraductais

Ao contrário das neoplasias císticas mucinosas, as neoplasias mucinosas papilares intraductais (NMPIs) ocorrem mais frequentemente em homens do que em mulheres, e costumam envolver mais a cabeça do pâncreas. As NMPIs se originam nos ductos pancreáticos principais, ou em um dos seus ramos ductais maiores, e não apresentam o estroma celular observado nas neoplasias císticas mucinosas (Fig. 17.7). Assim como nas neoplasias císticas mucinosas, o epitélio das NMPIs não invasivas engloba vários graus de displasia, e um subgrupo de lesões está associado ao adenocarcinoma invasivo. Particularmente, carcinomas "coloides" do pâncreas, que são adenocarcinomas associados a abundante produção extracelular de mucina, quase sempre representam transformação maligna de uma IPMN. Até dois terços das NMPIs abrigam mutações oncogênicas do *GNAS* no cromossomo 20q13, que codifica a subunidade alfa de uma proteína G estimuladora, a G_s (Cap. 20). A ativação constitutiva dessa proteína G é programada para resultar em uma cascata intracelular que promove a proliferação celular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

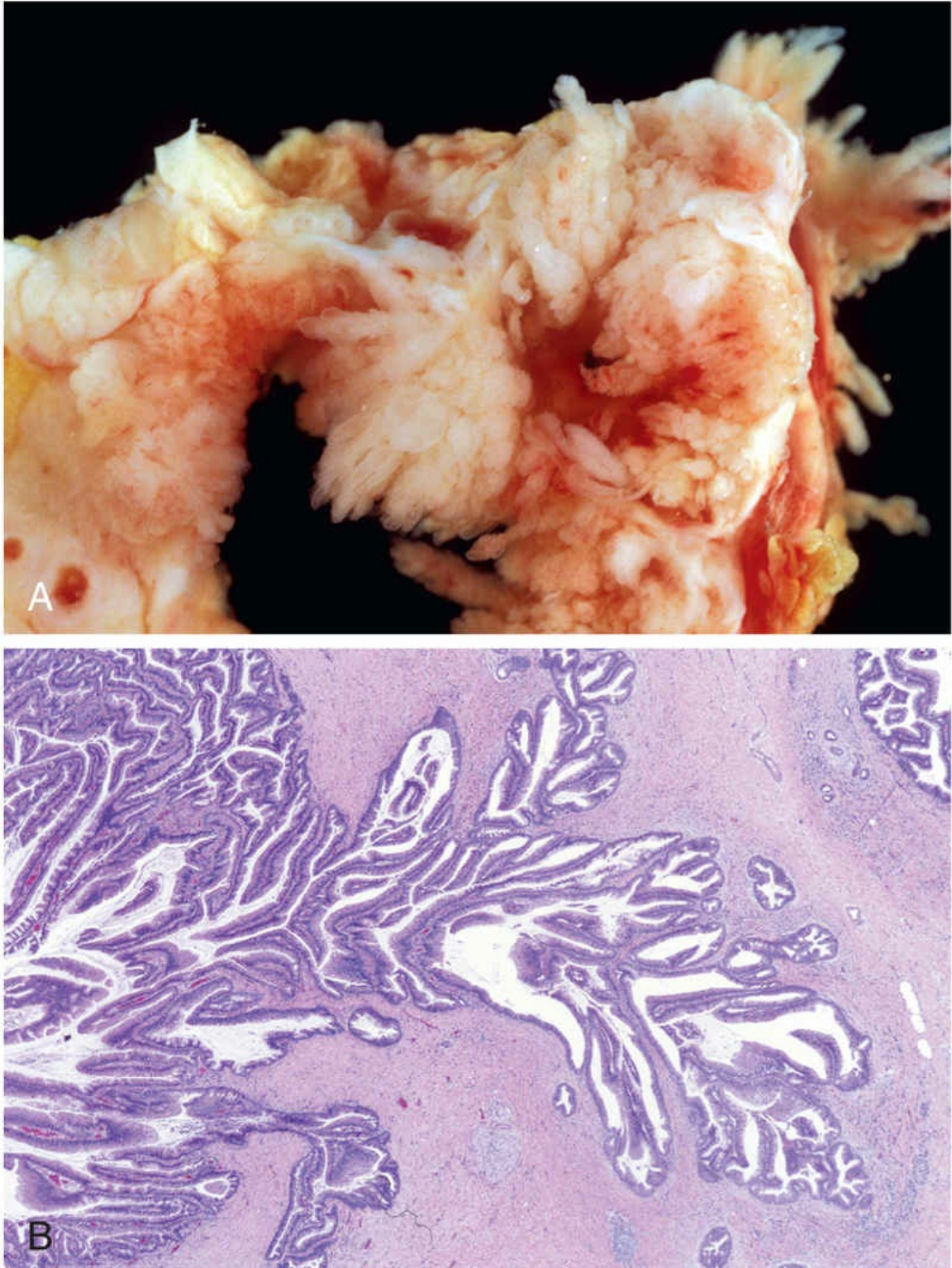



FIGURA 17.7 Neoplasia mucinosa papilar intraductal. (A) Corte transversal da cabeça do pâncreas mostrando uma neoplasia papilar proeminente distendendo o ducto pancreático principal. (B) A neoplasia mucinosa papilar compromete o ducto pancreático principal (*à esquerda*) e este se estende aos ductos menores e aos dúctulos (*à*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

direita).

Carcinoma Pancreático

O adenocarcinoma ductal infiltrativo do pâncreas (mais comumente conhecido como *câncer pancreático*) é a terceira maior causa de mortes por câncer nos Estados Unidos, atrás somente do câncer de pulmão e do câncer do cólon. Embora seja substancialmente menos comum do que as outras duas causas, o carcinoma pancreático está próximo do topo da lista de doenças fatais porque apresenta uma das taxas mais elevadas de mortalidade. Cerca de 49 mil pessoas nos Estados Unidos foram diagnosticadas com câncer pancreático em 2015, e praticamente todas morrerão em um curto período de tempo após o diagnóstico; a taxa de sobrevida em 5 anos é lastimável, de 8%.

Patogenia

Assim como todos os cânceres, o câncer pancreático surge como uma consequência de mutações herdadas e adquiridas de genes associados ao câncer. Em um padrão análogo ao observado na progressão multissequencial do câncer de colo do intestino (Cap. 6), há um acúmulo progressivo de alterações genéticas no epitélio pancreático à medida que ele avança de não neoplásico a lesões precursoras não invasivas para um carcinoma invasivo (Fig. 17.8). Enquanto as neoplasias mucinosas papilares ductais e as neoplasias císticas mucinosas podem progredir para um adenocarcinoma invasivo, **as lesões antecedentes mais comuns do câncer pancreático surgem nos pequenos ductos e dúctulos, e são chamadas neoplasias intraepiteliais pancreáticas (NIPans)**. Evidências a favor da relação precursora das NIPans com a franca malignidade incluem as observações de que essas lesões microscópicas são frequentemente encontradas em áreas adjacentes aos carcinomas infiltrativos e os dois compartilham uma série de alterações genéticas. Além disso, as células epiteliais nas NIPans apresentam um drástico encurtamento do telômero, o que potencialmente predispõe essas lesões a acumular anormalidades cromossômicas patogênicas que podem contribuir

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para chegar à totalidade do espectro das características do câncer.

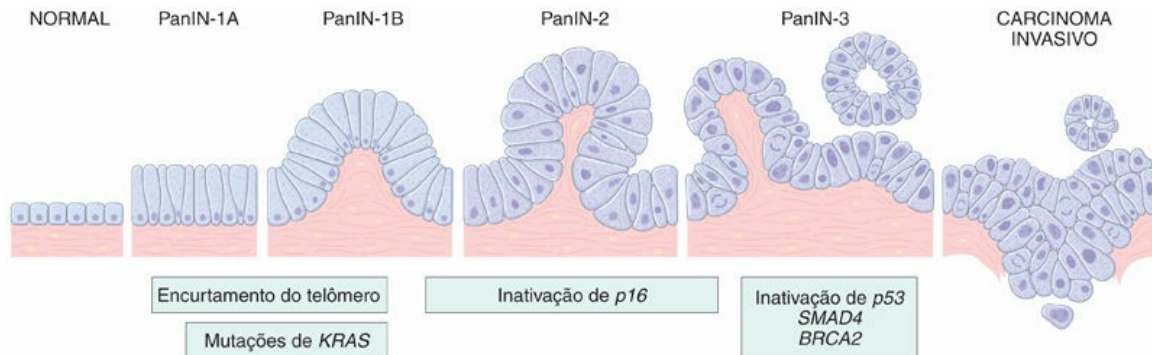



FIGURA 17.8 Modelo de progressão do câncer pancreático. Postula-se que o encurtamento do telômero e as mutações no oncogene *KRAS* ocorram nos estágios iniciais, a inativação do gene supressor de tumor *p16* ocorra nos estágios intermediários e a inativação dos genes supressores de tumor *TP53*, *SMAD4* e *BRCA2* ocorra nos estágios mais avançados. Observe que, embora haja uma sequência temporal geral de alterações, o acúmulo de múltiplas mutações é mais importante que a sua ocorrência em uma ordem específica. NIPan: neoplasia intraepitelial pancreática. Os números que acompanham as siglas no topo da figura referem-se aos graus de NIPans. (Modificado de Maitra A, Hruban RH: Pancreatic cancer, Annu Rev Pathol Mech Dis 3:157, 2008.).

O recente sequenciamento do genoma do câncer pancreático confirmou que **quatro genes são mais comumente afetados por mutações somáticas nessas neoplasias: *KRAS, CDKNA2A/p16, SMAD4* e *TP53*:**

- O *KRAS* é o oncogene mais frequentemente alterado no câncer pancreático; é ativado por uma mutação pontual em mais de 90% dos casos. Essas mutações prejudicam a atividade intrínseca de GTPase da proteína KRAS de forma que ela fica constitutivamente ativa. Por sua vez, KRAS ativa uma série de vias de sinalização intracelulares que promovem a carcinogênese (Cap. 6).
- O *p16* (*CDKN2A*) é o gene supressor de tumor mais frequentemente inativado no câncer pancreático, estando inativado em 95% dos casos. A proteína p16 exerce um papel

******ebook converter DEMO Watermarks*******

crítico no controle do ciclo celular; a sua inativação remove um importante ponto de verificação (*checkpoint*).

- O gene supressor de tumor *SMAD4* está inativado em 55% dos cânceres pancreáticos e raramente em outros tumores; codifica uma proteína que exerce papel importante na transdução de sinal *downstream* do receptor do fator transformador do crescimento β.
- A inativação do gene supressor de tumor *TP53* ocorre em 50% a 70% dos cânceres pancreáticos. O produto desse gene, p53, atua tanto para forçar a ocorrência dos pontos de verificação (*checkpoints*) do ciclo celular quanto como indutor de apoptose ou de senescência (Cap. 6). O *BRCA2* também sofre mutação posteriormente em um grupo de cânceres pancreáticos.

O câncer pancreático acomete principalmente os adultos mais velhos (idosos), sendo 80% dos casos em pacientes entre 60 e 80 anos. A influência ambiental mais forte é o tabagismo, que dobra o risco. A pancreatite crônica e o diabetes melito também estão associados ao risco discretamente aumentado de desenvolver câncer pancreático. Essas duas doenças apresentam uma ligação bidirecional com o câncer pancreático. Assim, por exemplo, tumores originados na cabeça do pâncreas frequentemente causam pancreatite crônica no parênquima distal, enquanto diabetes causada por obstrução do ducto e ulterior pancreatite pode ser a manifestação de uma neoplasia subjacente. De fato, aproximadamente 1% da população adulta mais velha com diabetes recém-iniciada abriga um câncer pancreático não suspeitado. Grupos familiares de câncer pancreático têm sido descritos, e um número crescente de defeitos genéticos hereditários é reconhecido atualmente por aumentar o risco de câncer de pâncreas. Por exemplo, as mutações de células germinativas do gene de câncer de mama/ovariano familiar *BRCA2* são observadas em aproximadamente 10% dos casos que surgem em judeus Ashkenazi.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Aproximadamente 60% dos cânceres pancreáticos surgem na cabeça da glândula, 15% no corpo e 5% na cauda; nos demais 20%, a neoplasia envolve difusamente o órgão inteiro. Os carcinomas do pâncreas geralmente são massas rígidas branco-acinzentadas, estreladas e mal definidas (Fig. 17.9A).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

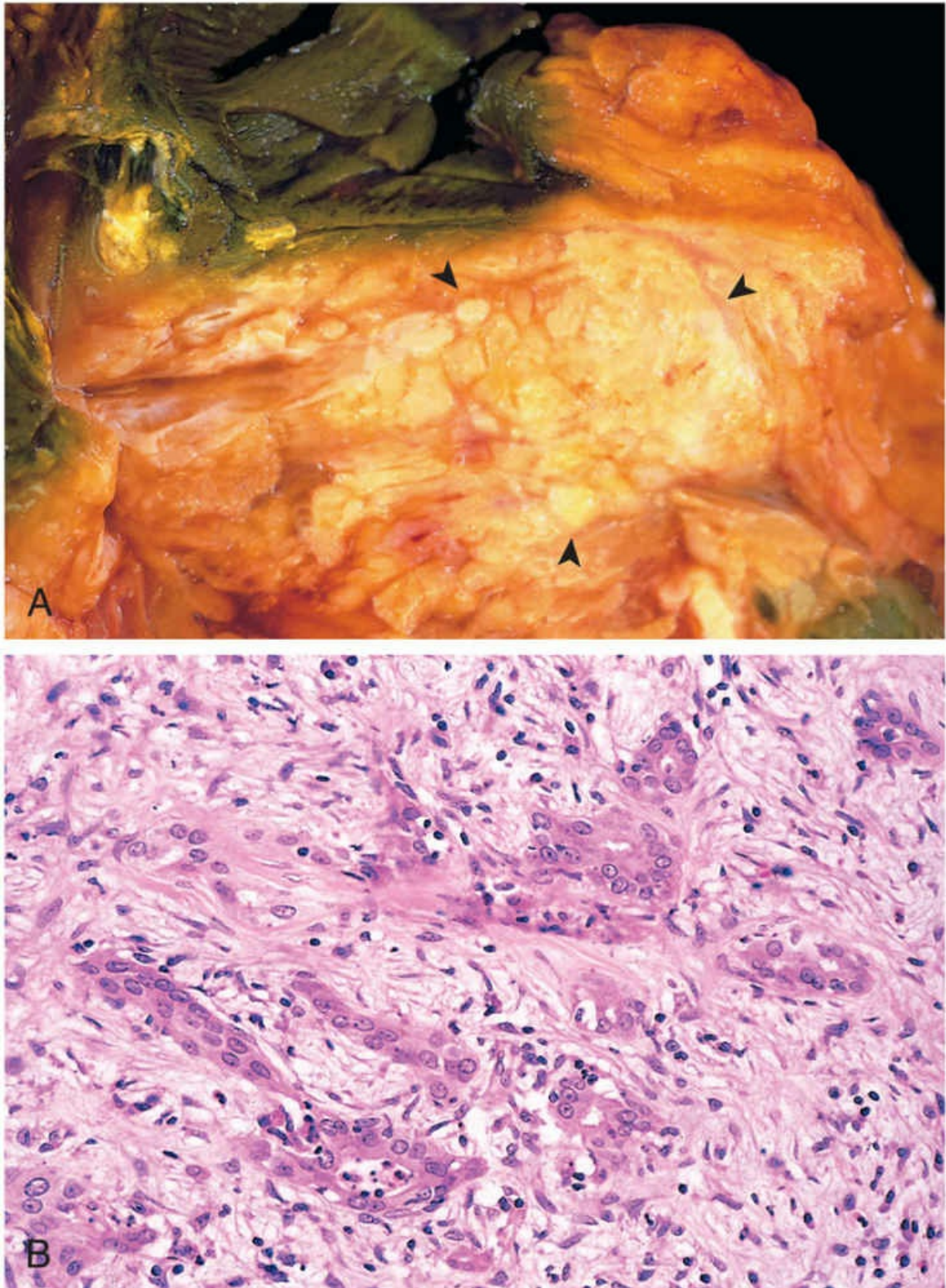



FIGURA 17.9 Carcinoma do pâncreas. (A) Corte transversal da cabeça do pâncreas e do ducto biliar comum adjacente exibindo uma massa mal definida no pâncreas (*ponta da seta*) e a coloração esverdeada do ducto resultante da obstrução total do fluxo biliar. (B)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Glândulas pouco formadas estão presentes em estroma densamente fibrótico (desmoplásico) no pâncreas.

Dois aspectos são característicos do câncer pancreático: é altamente invasivo (mesmo os cânceres pancreáticos invasivos em estágio “inicial” invadem extensivamente os tecidos peripancreáticos) e induzem uma intensa reação do hospedeiro composta por fibrose densa **(resposta desmoplásica)**.

A maioria dos carcinomas da cabeça do pâncreas obstrui o ducto biliar comum distal à medida que progride. Em 50% desses casos, há acentuada distensão da árvore biliar e os pacientes geralmente exibem icterícia. Em contraste, os carcinomas do corpo e da cauda do pâncreas não afetam o trato biliar. Os cânceres pancreáticos frequentemente se estendem através do espaço retroperitoneal, englobando os nervos adjacentes (o que provoca a dor) e ocasionalmente invadem o baço, a glândula adrenal, a coluna vertebral, o cólon transverso e o estômago. Os linfonodos peripancreáticos, gástricos, mesentéricos, omentais e porta-hepáticos frequentemente estão envolvidos e o fígado aumentado como consequência de depósitos metastáticos. Metástases a distância podem ocorrer, principalmente em pulmões e ossos.

Ao exame microscópico, o carcinoma pancreático geralmente é um **adenocarcinoma moderadamente a pouco diferenciado** que forma estruturas tubulares abortivas com secreção de mucina ou agregados celulares e exibe um padrão de crescimento profundamente infiltrativo e agressivo (Fig. 17.9B). O tumor invasivo é acompanhado por fibrose estromal densa, e há tendência de invasão perineural dentro e além do órgão. A invasão linfática também é frequentemente observada.

Variantes menos comuns do câncer pancreático incluem **os carcinomas adenoescamosos**, com diferenciação escamosa focal além de diferenciação glandular, e os carcinomas indiferenciados com células gigantes semelhantes aos osteoclastos de linhagem monocítica mista no interior da neoplasia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

Os carcinomas do pâncreas, em geral, permanecem silenciosos até que sua extensão afete alguma outra estrutura. A dor geralmente é o primeiro sintoma, mas, nesse ponto, esses cânceres frequentemente já não têm cura. A *icterícia obstrutiva* pode estar associada aos carcinomas na cabeça do pâncreas, mas raramente chama a atenção para o câncer a tempo para uma intervenção oportuna. Perda de peso, anorexia, mal-estar generalizado e fraqueza são manifestações da doença em estágio avançado. A *tromboflebite migratória (síndrome de Trousseau)* ocorre em cerca de 10% dos pacientes e é atribuída à elaboração dos fatores de agregação de plaquetas e fatores pró- coagulantes pelo tumor ou seus produtos necróticos (Cap. 6). Como mencionado anteriormente, o diabetes recém-iniciado é a primeira manifestação do câncer pancreático em alguns pacientes.

A evolução clínica do carcinoma pancreático é rapidamente progressiva e em geral aflitivamente breve. Menos de 20% dos cânceres pancreáticos são ressecáveis no momento do diagnóstico. Reconhece-se que há necessidade profunda de biomarcadores capazes de detectar os cânceres pancreáticos iniciais e potencialmente curáveis. Embora os níveis séricos de muitas enzimas e antígenos (p. ex., antígenos carcinoembrionário e CA19-9) estejam elevados, esses marcadores não são específicos nem sensíveis o suficiente para serem úteis para triagem. Várias técnicas de imagem, como a ultrassonografia endoscópica e as TC de alta resolução, auxiliam na investigação de casos em que há suspeita de câncer, mas não são testes de triagem práticos.

Resumo

Neoplasias Pancreáticas

- O câncer pancreático provavelmente origina-se a partir de lesões precursoras não invasivas (mais comumente chamadas NIPans) e se desenvolve pelo acúmulo progressivo de mutações

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dos oncogenes (p. ex., *KRAS*) e genes supressores de tumor (p. ex., *CKDN2A/p16*, *TP53* e *SMAD4*).

- Em geral, essas neoplasias são adenocarcinomas ductais que produzem intensa resposta desmoplásica.
- A maioria dos cânceres pancreáticos é diagnosticada em estágio avançado, contribuindo para a alta taxa de mortalidade.
- A icterícia obstrutiva é uma característica do carcinoma da cabeça do pâncreas; muitos pacientes também enfrentam dor debilitante.
- Os carcinomas da cauda do pâncreas frequentemente não são detectados até que estejam em estágio avançado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Andersen DK, Andren-Sandberg Å, Duell EJ, et al. Pancreatitis diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas*. 2013;42:1227–1237. [Um artigo imparcial que resume o estado atual das evidências quanto à relação bidirecional e complexa entre pancreatite crônica ou diabetes e câncer de pâncreas. A entidade recentemente descrita de diabetes pancreatogênico também é discutida.]

Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature*. 2016;531:47–52. [Um perfil genômico abrangente do câncer de pâncreas pela International Cancer Genome Consortium.]

Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, et al. Determinant-based classifi cation of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg*. 2012;256:875–880. [Um sistema de classificação internacional para a gravidade clínica da pancreatite aguda que representa o consenso de opiniões de médicos de 49 países.]

Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:39–51. [Uma revisão atualizada sobre a etiopatogenia e subtipos clínicos de pancreatite autoimune de um dos principais grupos de especialistas nesse assunto.]

Knudson ES, O'Reilly EM, Brody JR, et al. Genetic diversity of pancreatic ductal adenocarcinoma and opportunities for precision medicine. *Gastroenterology*. 2016;150:48–63. [Uma descrição atualizada das anormalidades moleculares no câncer do pâncreas revelado pela sequência de geração seguinte e possíveis alvos de fármacos.]

Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1039–1049. [Excelente atualização clinicamente orientada sobre câncer de pâncreas, incluindo novos alvos moleculares emergentes para terapia.]

Shelton CA, Whitcomb DC. Genetics and treatment options for recurrent acute and chronic pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014;12:359–371. [Uma revisão abrangente sobre mutações da linhagem germinativa que resultam em pancreatite recorrente, bem como polimorfismos recentemente identificados que aumentam o risco de pancreatite.]

Tanaka M, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12:183–197. [Atualização das diretrizes de 2006 sobre como identificar a presença de malignidade nas lesões precursoras císticas de câncer de pâncreas usando imagens e outros critérios diagnósticos. Embora não definitivas, essas diretrizes são amplamente utilizadas para decidir quais pacientes com cistos requerem cirurgia ou observação.]

As contribuições dos autores que escreveram este capítulo em edições anteriores deste livro são reconhecidas com gratidão.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 18

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Sistema Genital Masculino e Trato Urinário Inferior

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pênis

Malformações

As malformações do pênis mais comuns incluem as anormalidades na localização do óstio externo da uretra. Na *hipospádia*, a abertura anormal da uretra ocorre na parte ventral do pênis, em qualquer lugar ao longo do eixo. Esse óstio uretral anômalo às vezes é constrito, o que resulta na obstrução do trato urinário e no risco aumentado de infecções relacionadas. Essa anormalidade acomete 1 em cada 300 meninos nascidos e pode estar associada a outras anomalias congênitas, como hérnia inguinal e testículos não descidos. Na *epispádia*, que é menos comum, o óstio anormal da uretra está localizado na parte dorsal do pênis.

Lesões Inflamatórias

Balanite e *balanopostite* referem-se à inflamação local da glande do pênis e do prepúcio que a cobre, respectivamente. Entre os agentes mais comuns estão *Candida albicans*, bactérias anaeróbicas, *Gardnerella* e bactérias piogênicas. A maioria dos casos ocorre como consequência da falta de higiene local adequada nos homens não circuncidados, que promove o acúmulo de *esmegma* (células epiteliais descamadas, suor e debris), que age como irritante local. A *fimose* representa uma condição em que o prepúcio não consegue ser facilmente retraído sobre a glande do pênis. Embora a fimose possa ocorrer como uma anomalia congênita, a maioria dos casos ocorre em função da cicatrização do prepúcio causada pela balanopostite.

Neoplasias

Mais de 95% das neoplasias penianas surgem no epitélio escamoso. Nos Estados Unidos, os carcinomas de células escamosas do pênis são relativamente incomuns; representam cerca de 0,4% de todos os cânceres em pessoas do sexo masculino. Nos países em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desenvolvimento, entretanto, as taxas desse tipo de carcinoma são mais elevadas. A maioria dos casos ocorre em pacientes não circuncidados acima dos 40 anos de idade. Vários fatores têm sido apontados na patogenia do carcinoma das células escamosas peniano, entre eles a má higiene local (com a consequente exposição a potenciais carcinógenos no esmegma), o tabagismo e a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), particularmente pelos tipos 16 e 18.

O carcinoma de células escamosas in situ do pênis (*doença de Bowen*) ocorre em homens não circuncidados mais velhos e se apresenta, macroscopicamente, como uma placa solitária no corpo do pênis. Um exame histopatológico revela células displásicas por toda a epiderme, sem nenhuma invasão do estroma subjacente (Fig. 18.1). Ele origina o carcinoma escamoso infiltrativo em aproximadamente 10% dos pacientes.

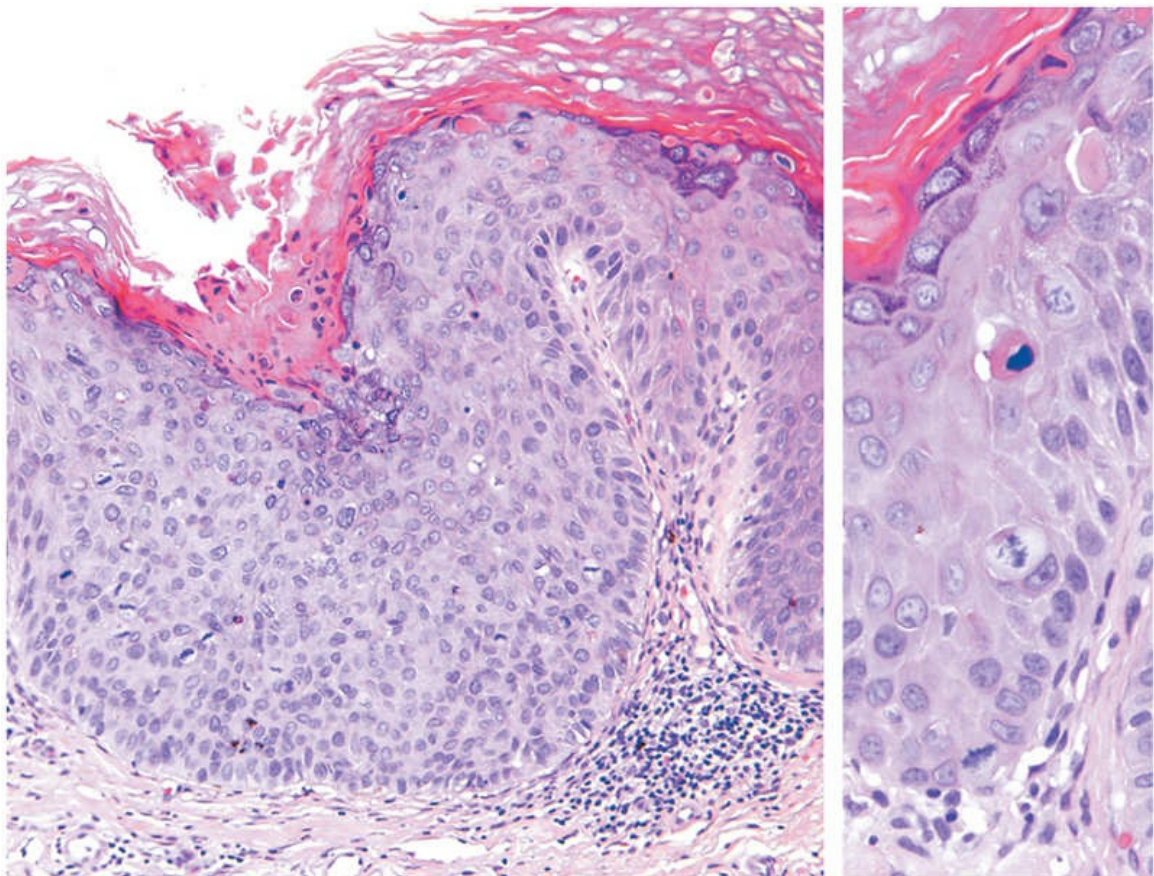



FIGURA 18.1 Carcinoma *in situ* (doença de Bowen) do pênis. O

******ebook converter DEMO Watermarks*******

epitélio acima da membrana basal intacta exibe maturação tardia e desorganização (*esquerda*). Em grande aumento (*direita*) observam-se várias figuras de mitose, algumas acima da camada basal, bem como pleomorfismo nuclear.

O carcinoma de células escamosas invasivo do pênis aparece como lesão papular, crostosa e acinzentada, mais comumente na glande do pênis ou no prepúcio. Em muitos casos, a infiltração do tecido conjuntivo subjacente causa lesão ulcerada e endurecida com margens irregulares (Fig. 18.2). Histopatologicamente, é um típico carcinoma de células escamosas ceratinizante. O prognóstico está relacionado com o estágio do tumor. Nas lesões localizadas, a taxa de sobrevida em 5 anos é de 66%, ao passo que, quando há metástases para os linfonodos inguinais, essa taxa decresce para 27%, em 5 anos. *O carcinoma verrucoso* é uma variante do carcinoma escamoso, não relacionada com o HPV, caracterizada pela arquitetura papilar, com quase nenhuma atipia citológica e com margens profundas e arredondadas. Os carcinomas verrucosos são localmente invasivos, mas não se metastatizam.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

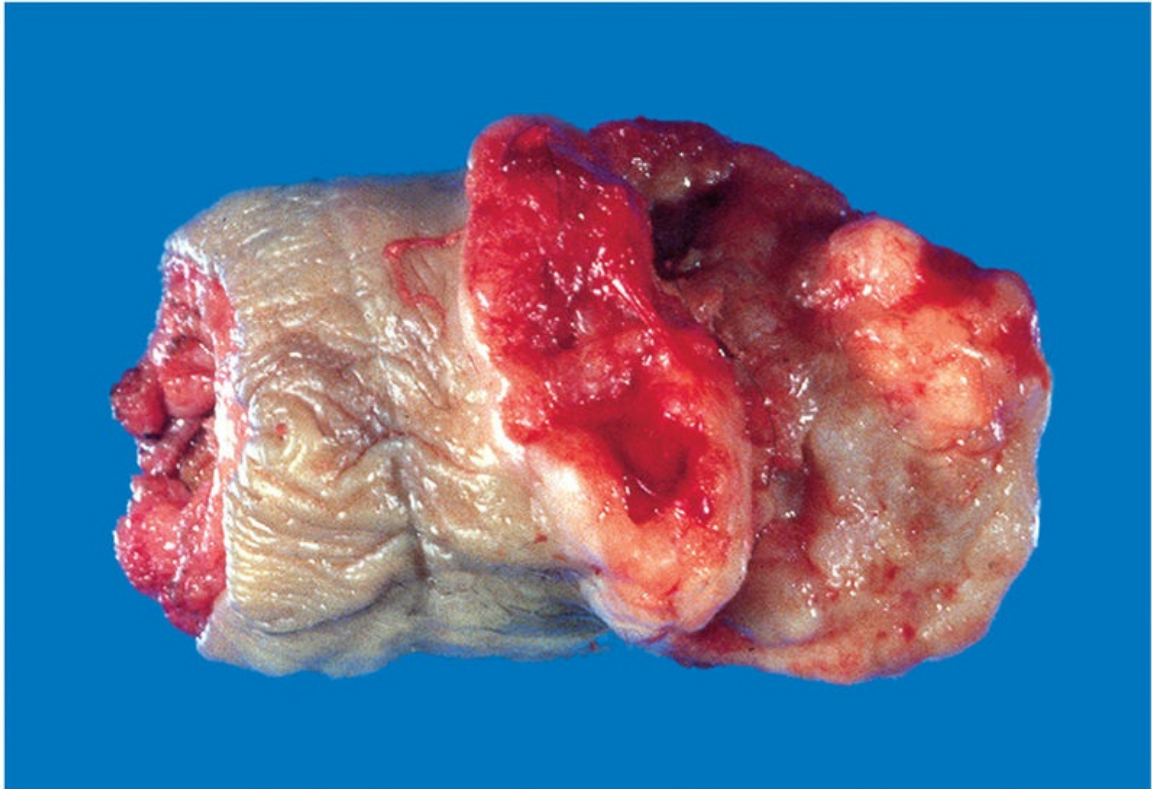



FIGURA 18.2 Carcinoma do pênis. A glande do pênis está deformada por uma massa ulcerada e infiltrativa.

Resumo

Lesões do pênis

- O carcinoma das células escamosas e suas lesões precursoras são as lesões penianas mais importantes. Muitas estão associadas à infecção pelo HPV.
- O carcinoma das células escamosas ocorre na glande ou no corpo do pênis como uma lesão infiltrativa e ulcerada que pode se espalhar para os linfonodos inguinais, mas raramente metastatiza para locais distantes. A maioria dos casos ocorre em homens não circuncidados.
- Outras disfunções penianas importantes incluem anormalidades congênitas relacionadas com a posição do óstio

******ebook converter DEMO Watermarks*******

externo da uretra (epispádia, hipospádia) e os distúrbios inflamatórios (balanite, fimose).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Escroto, testículo e epidídimo

A pele do escroto pode ser afetada por diversos processos inflamatórios, incluindo infecções fúngicas locais e dermatoses sistêmicas, como a psoríase (Cap. 24). As neoplasias escrotais são incomuns. O *carcinoma de células escamosas*, a neoplasia mais comum, é de interesse histórico porque representa a primeira doença maligna humana associada às influências ambientais. Ela data da observação realizada por *Sir* Percival Pott da alta incidência dessa doença em limpadores de chaminés. O decreto subsequente, emitido pela *Chimney Sweeps Guild*, segundo o qual os seus membros deveriam se banhar diariamente, se tornou uma das mais bem-sucedidas medidas de saúde pública para a prevenção do câncer. Várias disfunções não relacionadas com os testículos e o epidídimo também podem causar aumento do escroto. A *hidrocele*, a causa mais comum do aumento escrotal, ocorre em decorrência do acúmulo de fluido seroso dentro da túnica vaginal. Ela pode surgir como resposta às infecções ou aos tumores vizinhos ou pode ser idiopática. O fluido claro de uma hidrocele permite a passagem de luz (transluminescência), distinguindo-a de coleções de sangue, pus, ou linfa, que se apresentam turvos ou opacos. O acúmulo de sangue ou fluido linfático dentro da túnica vaginal do testículo é denominado *hematocele* e *quilocele*, respectivamente, e também pode causar aumento escrotal. Em casos extremos de obstrução linfática, causadas, por exemplo, pela filariose, o escroto e as extremidades dos membros inferiores podem aumentar grotescamente de tamanho, uma condição chamada *elefantíase*.

Criptorquidia e Atrofia Testicular

A criptorquidia representa uma *falha na descida do testículo* para o escroto. Em geral, os testículos descem da cavidade abdominal para a pelve em torno do terceiro mês de gestação e seguem para o escroto, pelos canais inguinais, durante os 2 últimos meses de vida

******ebook converter DEMO Watermarks*******

intrauterina. O diagnóstico só é estabelecido com certeza depois de 1 ano do nascimento, particularmente em bebês prematuros, pois a descida do testículo para o escroto nem sempre está completa no momento do nascimento. A criptorquidia afeta 1% da população masculina. Essa condição é bilateral em aproximadamente 10% dos pacientes afetados e uma pequena porcentagem apresenta aberrações cromossômicas e outras anormalidades do desenvolvimento. Uma vez que os testículos não descidos se atrofiam, a criptorquidia bilateral causa esterilidade. Contudo, por razões desconhecidas, mesmo a criptorquidia unilateral pode estar associada à atrofia da gônada descida contralateral.

Além da infertilidade, a falha da descida está associada a um aumento de 3 a 5 vezes no risco de desenvolver câncer testicular. Pacientes com criptorquidia unilateral também estão sujeitos ao aumento do risco de desenvolver câncer no testículo normal contralateral, o que sugere que alguma anormalidade intrínseca, em vez de uma simples falha de descida, seja responsável pelo aumento no risco de câncer. O reposicionamento cirúrgico do testículo não descido no escroto (orquidopexia) é recomendado aos 18 meses de idade para diminuir a probabilidade de atrofia testicular, infertilidade e câncer.

O testículo criptorquídeo pode apresentar tamanho normal na infância, mas geralmente apresenta algum grau de atrofia quando o indivíduo atinge a puberdade. Microscopicamente, a atrofia tubular começa a se tornar nítida dos 5 ao 6 anos de idade e avança até a puberdade. *Neoplasia das células germinativas in situ* (discutidas posteriormente) pode estar presente em testículos criptorquídeos e provavelmente é precursora de subsequentes tumores das células germinativas. Alterações atróficas similares àquelas dos testículos criptorquídeos podem ser causadas por vários outros danos, incluindo isquemia crônica, trauma, irradiação e quimioterapia antineoplásica, assim como condições associadas a níveis de estrogênio cronicamente elevados (p. ex., cirrose).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Criptorquidia

- A *criptorquidia* é a descida incompleta dos testículos do abdome para o escroto e ocorre em cerca de 1% dos meninos com 1 ano de idade.
- A criptorquidia bilateral ou, em alguns casos, mesmo a unilateral está associada a atrofia tubular e esterilidade.
- O testículo criptorquídeo apresenta risco 3 a 5 vezes maior de desenvolver câncer testicular, que se origina a partir de focos de neoplasia das células germinativas intratubulares *in situ*, dentro dos túbulos atróficos. A orquidopexia precoce reduz o risco de esterilidade e câncer.

Lesões Inflamatórias

As lesões inflamatórias dos testículos são mais comuns no epidídimo do que no próprio testículo. Alguns dos mais importantes distúrbios inflamatórios são transmitidos sexualmente, e serão discutidos mais adiante neste capítulo. Outras causas da inflamação testicular incluem a epididimite inespecífica, a orquite, a caxumba e a tuberculose. A *epididimite inespecífica* e a *orquite* geralmente iniciam-se como uma infecção primária do trato urinário que se espalha para os testículos por meio dos ductos deferentes ou pelos linfáticos do cordão espermático. Em geral, o testículo envolvido fica aumentado de volume e sensível ao toque, e o exame histopatológico revela infiltração inflamatória predominantemente neutrofílica. A *infecção da caxumba* raramente envolve os testículos em crianças, mas ocorre em cerca de 20% dos homens adultos infectados. Os testículos afetados ficam edemaciados, congestos e apresentam infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. A orquite grave da caxumba pode causar necrose extensa, perda do epitélio dos túbulos seminíferos, atrofia tubular,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fibrose e esterilidade. Várias condições, incluindo infecções e lesões autoimunes, podem gerar uma inflamação granulomatosa no testículo. Entre elas a *tuberculose* é a mais comum. A tuberculose testicular geralmente começa como epididimite, com o envolvimento secundário do testículo. Histopatologicamente, há inflamação granulomatosa e necrose caseosa idêntica àquela observada na tuberculose ativa em outros lugares.

Distúrbios Vasculares

A *torção* do cordão espermático resulta, tipicamente, na obstrução da drenagem venosa testicular enquanto deixa abertas as artérias de paredes mais espessas e resilientes. Assim, ocorrerá engurgitamento vascular intenso e infarto venoso hemorrágico. Há dois tipos de torção testicular. A *torção neonatal* ocorre intraútero ou logo após o nascimento. Não há qualquer defeito anatômico relacionado que explique sua ocorrência. A *torção do adulto* apresenta-se tipicamente na adolescência e se manifesta com o surgimento repentino de dor testicular. Ao contrário da torção neonatal, esta resulta de uma anomalia congênita bilateral, em que o testículo está anormalmente ancorado ao saco escrotal, possibilitando maior mobilidade ao mesmo (*anormalidade em badalo de sino*). Ela frequentemente ocorre sem qualquer lesão indutora; uma dor súbita anuncia a torção e pode até despertar o paciente durante o sono.

A torção constitui uma das poucas emergências urológicas. Se o testículo for acessado cirurgicamente e se o cordão puder ser destorcido manualmente dentro de aproximadamente 6 horas, há boas chances de o testículo permanecer viável. Para evitar a catastrófica ocorrência de torção no testículo contralateral, o testículo não afetado é cirurgicamente fixado no escroto (orquidopexia).

Neoplasias Testiculares

As neoplasias testiculares acometem aproximadamente seis em cada 100 mil homens. Elas são os tumores mais comuns nos homens entre 15 e 34 anos de idade, faixa em que há um pico de incidência desse

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mal. Os tumores testiculares constituem um grupo heterogêneo de neoplasias que inclui o tumor das células germinativas e os tumores estromais do cordão sexual. **Em homens pós-púberes, 95% dos tumores testiculares surgem das células germinativas e quase todos são malignos.** Em contrapartida, as neoplasias derivadas das células de Sertoli ou de Leydig (tumores estromais do cordão sexual) são incomuns e geralmente benignas. O foco do restante desta discussão está nos tumores das células germinativas testiculares.

A causa das neoplasias testiculares ainda é desconhecida. Elas são mais comuns em caucasianos do que em afrodescendentes, e sua incidência tem aumentado entre a população branca nas últimas décadas. Conforme já observado, a criptorquidia está associada a um risco 3 a 5 vezes maior de se desenvolver câncer no testículo não descido, assim como ao risco aumentado de câncer no testículo contralateral normal. Um histórico de criptorquidia está presente em cerca de 10% dos casos de câncer testicular. As síndromes relacionadas com o intersexo, incluindo a síndrome da insensibilidade ao androgênio e a disgenesia gonadal, também estão associadas a uma frequência crescente do câncer testicular. O histórico familiar é importante, pois os irmãos de pacientes com tumores das células germinativas têm um risco 8 a 10 vezes maior, presumivelmente devido aos fatores de risco herdados. O desenvolvimento de câncer em um dos testículos está associado ao risco significativamente maior de surgir neoplasia no testículo contralateral. Cópias extras do braço curto do cromossomo 12, geralmente devido à presença de um isocromosso 12 [i(12p)], são encontradas virtualmente em todos os tumores das células germinativas. É interessante observar que mutações pontuais que criam oncogenes são relativamente raras nos tumores das células germinativas, ocorrendo com menor frequência do que em qualquer tumor sólido de um adulto. Dentre estas estão as mutações oncogênicas em *KIT* que são encontradas em mais 25% dos tumores.

A maioria dos tumores testiculares em homens pós-púberes surge da *neoplasia de células germinativas in situ*. A lesão precursora está presente em condições associadas a alto risco de desenvolver tumores

******ebook converter DEMO Watermarks*******

das células germinativas (p. ex., criptorquidia, gônadas disgenéticas) e exibe a mesma anormalidade do cromossomo 12, que é característica dos tumores de células germinativas inteiramente desenvolvidos. Em quase todos os casos, essas lesões *in situ* podem ser encontradas em todo o tecido testicular "normal" adjacente aos tumores de células germinativas.

Os tumores das células germinativas testiculares são subclassificados em seminomas e tumores não seminomatosos (ou não seminomas) de células germinativas (Tabela 18.1). Os seminomas são mais comuns, representam cerca de 50% das neoplasias das células germinativas testiculares. Eles são histopatologicamente idênticos aos *disgerminomas*, que ocorrem nos ovários, e aos *germinomas*, que ocorrem no sistema nervoso central e em outros locais extragonadais.

Tabela 18.1

Resumo dos Tumores Testiculares

Tumor	Faixa de Incidência (Anos)	Morfologia	Marcadores Tumorais
Seminoma	40-50	Lâminas de células poligonais uniformes com citoplasma claro; linfócitos no estroma	10% dos pacientes apresentam elevação de GCh
Carcinoma embrionário	20-30	Células pleomórficas pouco diferenciadas em cordões, lâminas ou formações papilares; a maioria contém algumas células do saco vitelino e coriocarcinona	Negativo (carcinoma embrionário puro)
Tumor espermatocítico	50-60	Células poligonais pequenas, médias e grandes; no infiltrado inflamatório	Negativo
Tumor do saco vitelino	3	Células mal diferenciadas, semelhantes às do endotélio, cúbicas ou colunares	90% dos pacientes apresentam elevação da AFP
Coriocarcinoma	20-30	Citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto sem formação vilosa	100% dos pacientes apresentam elevação de GCh
Teratoma	Todas as idades	Tecidos de todas as três camadas germinativas com graus variados de diferenciação	Negativo (teratoma puro)
Tumor misto	15-30	Variável, dependendo da mistura; comumente teratoma e carcinoma embrionário	90% dos pacientes apresentam elevação de GCh e AFP

AFP, alfafetoproteína; *GCh*, gonadotrofina coriônica humana.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

A aparência histopatológica dos tumores de células germinativas pode ser "pura" (isto é, composta por um único tipo histológico) ou "mista" (observada em 40% dos casos). Os **seminomas** são tumores macios, bem delimitados e branco-acinzentados que formam uma protuberância a partir da superfície de corte do testículo afetado (Fig. 18.3). Os tumores grandes podem conter focos de necrose de coagulação, geralmente sem hemorragia. Os seminomas são compostos por **células grandes, uniformes e com contornos bem definidos, com citoplasma claro e rico em glicogênio, e os núcleos arredondados com nucléolos evidentes** (Fig. 18.4). As células geralmente estão dispostas em pequenos lóbulos interpostos por septos fibrosos. Um infiltrado linfocítico geralmente está presente e pode, às vezes, encobrir as células neoplásicas. Os seminomas também podem estar acompanhados por uma reação granulomatosa. Em cerca de 15% dos casos, os sinciciotrofoblastos estão presentes e constituem a fonte das concentrações minimamente elevadas de gonadotrofina coriônica humana (GCh) sérica, encontradas em aproximadamente 10% dos casos. Sua presença não tem qualquer relação com o prognóstico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 18.3 Seminoma dos testículos com aparência de uma massa homogênea, bem circunscrita, pálida e carnosa.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

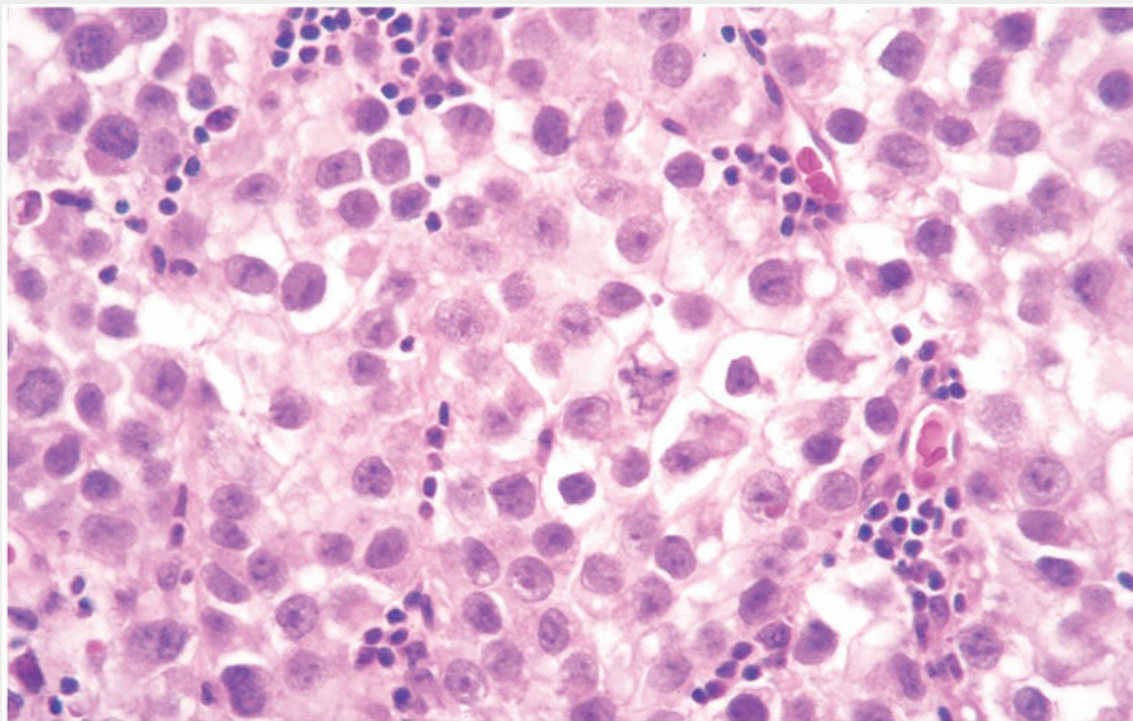



FIGURA 18.4 Seminoma do testículo. O exame microscópico revela células grandes com bordas celulares nítidas, núcleos pálidos, nucléolos proeminentes e esparso infiltrado linfocitário.

O **tumor espermatocítico** (anteriormente chamado *seminoma espermatocítico*) é uma entidade histológica e clínica diferente. É um tumor incomum que acomete homens mais velhos, geralmente acima de 50 anos de idade. Em contraste com os seminomas clássicos, os seminomas espermatocíticos não apresentam infiltrações linfocíticas, granulomas e sinciciotrofoblasto; não estão misturados a outros tumores das células germinativas, não estão associados à neoplasia das células germinativas intratubulares *in situ* e não metastatizam. O tumor geralmente é composto por células poligonais de tamanho variável organizadas em nódulos ou lâminas.

Os **carcinomas embrionários** são massas invasivas e indefinidas que contêm focos de hemorragia e necrose (Fig. 18.5). As lesões primárias podem ser pequenas, mesmo em pacientes com metástases sistêmicas. **As células tumorais são grandes, com citoplasma basofílico, limites celulares indistintos e núcleos grandes com nucléolos proeminentes**. As células neoplásicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

podem estar dispostas em lâminas sólidas e indiferenciadas ou conter estruturas glandulares primitivas e papilas irregulares (Fig. 18.6). Na maioria dos casos, células características de outros tumores celulares germinativos (p. ex., tumor do saco vitelino, teratoma, coriocarcinoma) estão misturadas com as áreas embrionárias. Os carcinomas embrionários puros representam somente 2% a 3% de todos os tumores das células germinativas testiculares.

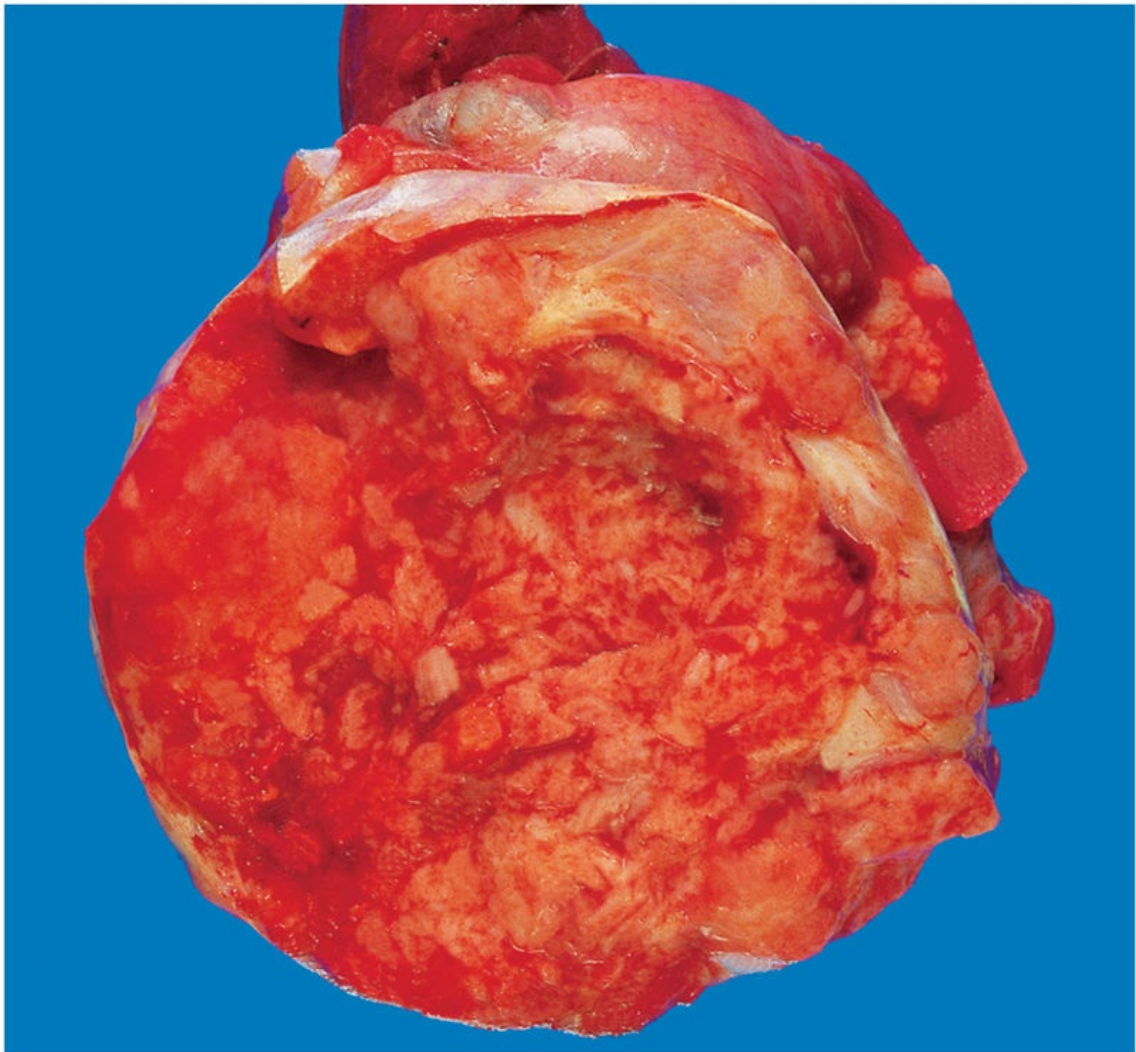



FIGURA 18.5 Carcinoma embrionário. Ao contrário do seminoma ilustrado na Figura 18.3, este tumor é uma massa hemorrágica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

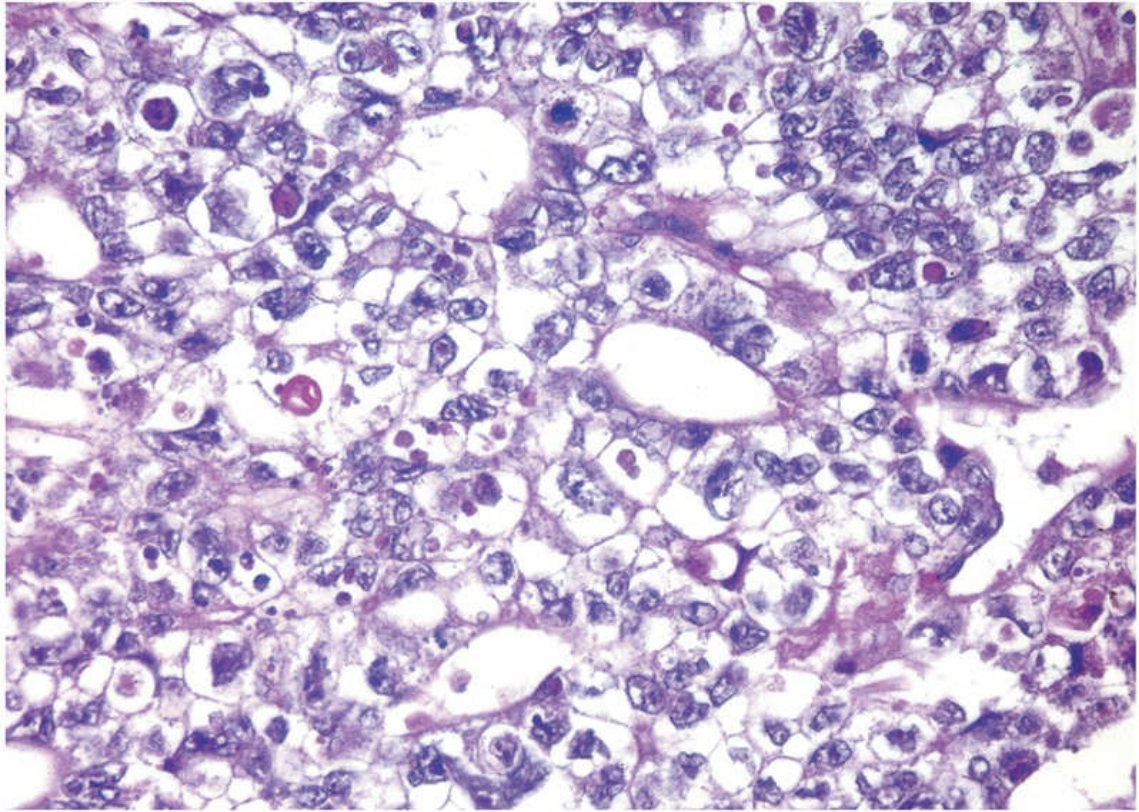



FIGURA 18.6 Carcinoma embrionário. Observe as lâminas de células indiferenciadas e estruturas semelhantes a glândulas primitivas. Os núcleos são grandes e hipercromáticos.

Os **tumores do saco vitelino** (também denominado tumor do seio endodérmico) são as neoplasias testiculares mais comuns em crianças com menos de 3 anos de idade; nesse grupo, apresentam prognóstico muito bom. Em adultos, os tumores do saco vitelino são frequentemente observados misturados com o carcinoma embrionário. Macroscopicamente, esses tumores são frequentemente grandes e podem estar bem delimitados. Histopatologicamente, são compostos por células epiteliais cúbicas baixas a colunares que formam microcistos, padrões trabeculados (reticulares), lâminas, glândulas e papilas (Fig. 18.7). Uma característica diferencial é a presença de estruturas semelhantes a glomérulos primitivos, os chamados **corpos de Schiller-Duvall**. Tais tumores geralmente contêm glóbulos hialinos-eosinofílicos nos quais a α1-antitripsina e a alfafetoproteína (AFP) podem ser demonstradas por meio de técnicas imuno-histoquímicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

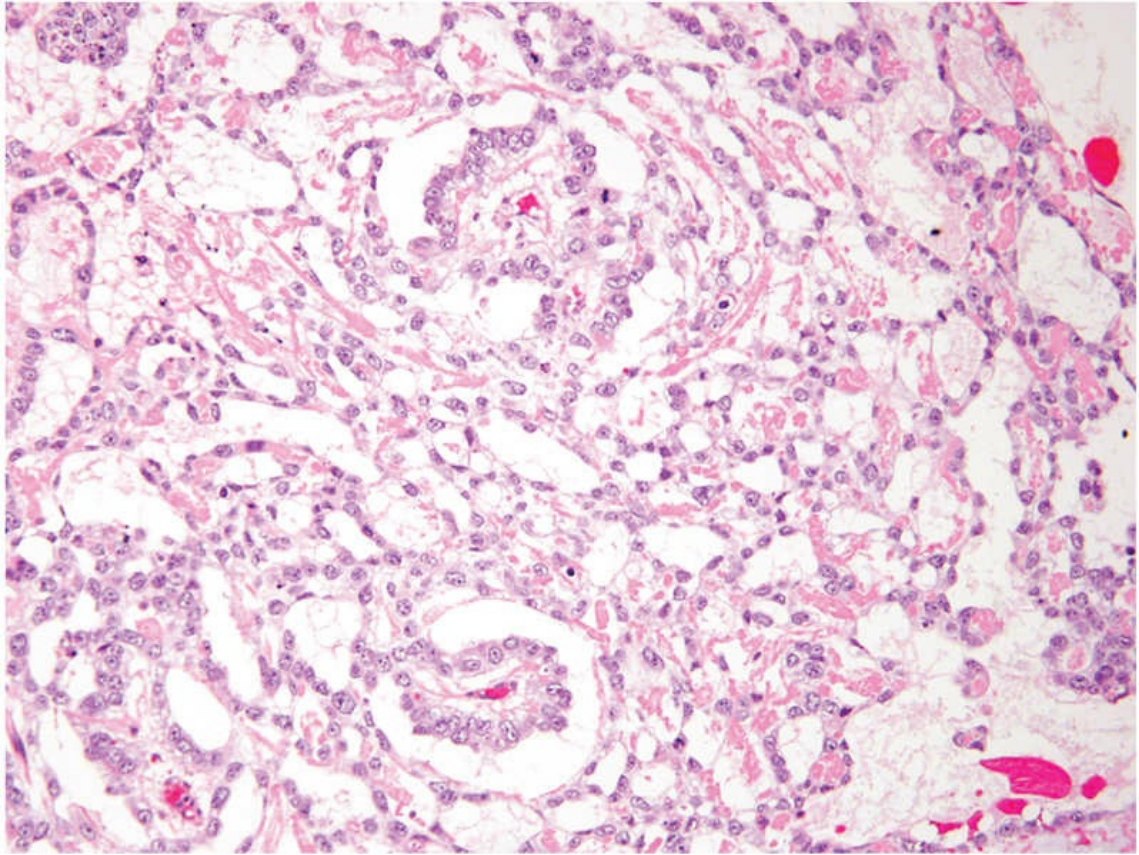



FIGURA 18.7 Tumor do saco vitelino exibindo áreas de textura frouxa, tecido microcístico, e estruturas papilíferas semelhantes a um glomérulo em desenvolvimento (corpos de Schiller-Duval).

O **coriocarcinoma** é um tumor no qual as células germinativas neoplásicas pluripotentes se diferenciam em células semelhantes ao revestimento **trofoblástico placentário**. Os tumores primários são frequentemente pequenos e não palpáveis, mesmo em pacientes com metástases sistêmicas. Os coriocarcinomas são compostos por lâminas de pequenas **células semelhantes ao citotrofoblasto,** irregularmente misturadas com **grandes células eosinofílicas semelhantes ao sinciciotrofoblasto**, que contêm múltiplos núcleos escuros e pleomórficos que representam, respectivamente, as diferenciações **citotrofoblástica** e **sinciciotrofoblástica** (Fig. 18.8). A GCh pode ser identificada nos sinciciotrofoblastos por meio de coloração de imuno-histoquímica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

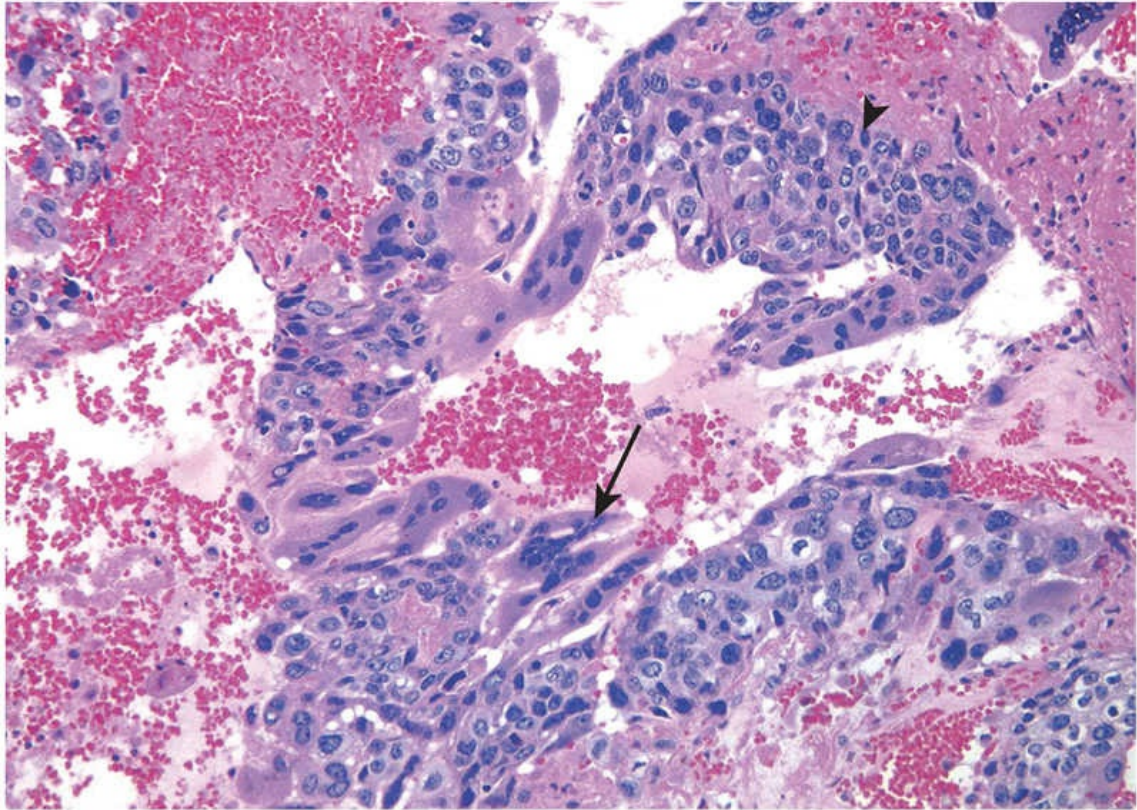



FIGURA 18.8 Coriocarcinoma. Tanto as células citotrofoblásticas com núcleo único central (*cabeça de seta, superior direito*) como as células sinciciotrofoblásticas com múltiplos núcleos escuros incorporados ao citoplasma eosinofílico (*seta, meio*) estão presentes. Hemorragia e necrose são proeminentes.

O **teratoma** é um tumor no qual as células germinativas neoplásicas se diferenciam juntamente com linhagens de células somáticas. Esses tumores formam massas firmes que frequentemente contêm cistos e áreas reconhecíveis de cartilagem. Eles podem ocorrer em qualquer idade, da infância à vida adulta. As formas puras de teratoma são bastante comuns em bebês e crianças. Em termos de frequência, é a segunda e está atrás apenas dos tumores do saco vitelino. Em adultos, os teratomas puros são raros e constituem 2% a 3% dos tumores das células germinativas e a maioria deles apresenta-se combinada a outros tipos histológicos. Os teratomas são compostos por uma coleção complexa e heterogênea de células diferenciadas ou de estruturas organoides, como tecido neural, feixes musculares, ilhas de cartilagem, conglomerados de epitélio escamoso, estruturas remanescentes da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

glândula tireoide, epitélio brônquico e trechos de parede intestinal ou da substância cerebral, tudo integrado em um estroma fibroso ou mixoide (Fig. 18.9). Os elementos podem ser maduros (à semelhança de vários tecidos de um adulto) ou imaturos (que compartilham traços histológicos com os tecidos fetais ou embrionários). **Em homens pré-púberes, os teratomas são benignos, ao passo que, nos pós-púberes, a maioria dos teratomas é maligno e capaz de gerar metástases, independentemente se são compostos por elementos maduros ou imaturos.**

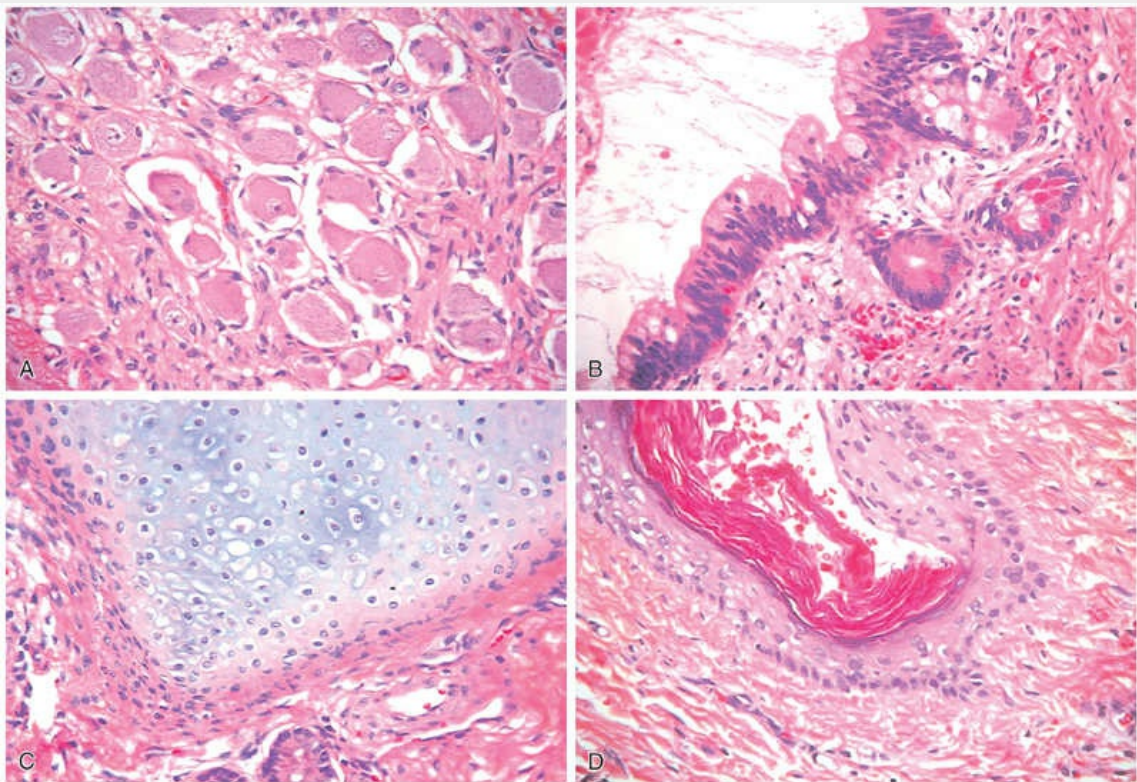



FIGURA 18.9 Teratoma. Os teratomas testiculares contêm células maduras de revestimento endodérmico, mesodérmico e ectodérmico. (A a D) Quatro campos diferentes do mesmo espécime tumoral apresentam elementos (A) neurais (ectodérmico), (B) glandulares (endodérmico), (C) cartilaginosos (mesodérmico) e (D) epiteliais escamosos (ectodérmico).

Raramente, os tumores de células não germinativas podem originar um teratoma – fenômeno denominado **teratoma com**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

transformação maligna. Exemplos dessas neoplasias incluem carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e vários sarcomas. Os tumores malignos de células não germinativas não respondem a tratamentos que são eficientes contra tumores de células germinativas metastáticos (discutido mais adiante); assim, a única esperança de cura reside na resseção cirúrgica.

Características Clínicas

Os pacientes com neoplasias das células germinativas testiculares apresentam, muito frequentemente, uma massa testicular indolor que, ao contrário dos crescimentos causados pela hidrocele, não é translúcida. A biópsia de uma neoplasia testicular está associada ao risco de disseminação do tumor, o que tornaria necessária a excisão da pele escrotal além da orquiectomia. Consequentemente, o manejo-padrão de uma massa testicular sólida é a orquiectomia radical, com base na presunção de malignidade. Alguns tumores, especialmente as neoplasias das células germinativas não seminomatosas podem estar amplamente metastatizados no momento do diagnóstico, na ausência de uma lesão testicular palpável.

Os seminomas e os tumores não seminomatosos são diferentes quanto ao comportamento e à evolução clínica.

- Os *seminomas* geralmente permanecem confinados no testículo por longos períodos e podem alcançar um tamanho considerável antes do diagnóstico. As metástases são mais comumente encontradas nos linfonodos ilíacos e para-aórticos, particularmente na região lombar superior. Metástases hematogênicas ocorrem tardiamente na evolução da doença.
- As *neoplasias das células germinativas não seminomatosas* tendem a se metastatizar mais cedo, tanto por via linfática quanto hematogênica. As metástases hematogênicas são mais comuns no fígado e nos pulmões. As lesões metastáticas podem ser idênticas ao tumor testicular primário ou conter elementos de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

outros tumores das células germinativas.

A análise dos *marcadores tumorais* secretados pelos tumores das células germinativas é duplamente importante: esses marcadores (resumidos na Tabela 18.1, com algumas características clínicas e morfológicos importantes) são úteis no diagnóstico, mas têm o papel muito mais valioso para o acompanhamento da resposta tumoral ao tratamento após o diagnóstico ser estabelecido. A gonadotrofina coriônica humana (GCh) está sempre elevada em pacientes com coriocarcinoma e, como já observado, pode estar minimamente elevada em pessoas com outros tumores das células germinativas que contêm células sinciciotrofoblásticas. A AFP aumentada no quadro de neoplasia testicular indica um componente tumoral do saco vitelino. Os níveis de lactato desidrogenase (LDH) estão relacionados com o crescimento tumoral.

O tratamento das neoplasias das células germinativas testiculares é uma história de sucesso clínico extraordinário. Embora aproximadamente 8.000 novos casos desse câncer surjam por ano nos Estados Unidos, pouco menos de 400 homens morrem em decorrência da doença. O seminoma, que é extremamente radiossensível e tende a permanecer localizado por longos períodos, apresenta o melhor prognóstico. Mais de 95% dos pacientes com a doença em estágio inicial podem ser curados. Entre os tumores das células germinativas não seminomatosos, o subtipo histológico não influencia significativamente o prognóstico e, por isso, eles são tratados como um grupo. Cerca de 90% dos pacientes alcançam a remissão completa com quimioterapia agressiva, e a maioria é curada. A exceção é o coriocarcinoma, que está associado a um prognóstico sombrio. Em todos os tumores testiculares, a recorrência, geralmente na forma de metástases a distância, costuma ocorrer em um período de até 2 anos após o tratamento.

Resumo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores testiculares

- As neoplasias testiculares constituem a causa mais comum de aumento indolor do testículo. Elas ocorrem com frequência aumentada em associação com testículos não descidos e com a disgenesia testicular.
- As células germinativas são a fonte de 95% dos tumores testiculares e o restante origina-se das células de Sertoli ou de Leydig. Os tumores das células germinativas podem ser compostos por um único padrão histológico (60% dos casos) ou por um padrão misto (40%).
- Os padrões histológicos "puros" mais comuns dos tumores das células germinativas são o seminoma, o carcinoma embrionário, os tumores do saco vitelino, o coriocarcinoma e o teratoma. Os tumores mistos apresentam mais de um elemento, mais comumente o carcinoma embrionário, o teratoma e o tumor do saco vitelino.
- Clinicamente, os tumores das células germinativas testiculares são divididos em dois grupos: seminomas e tumores não seminomatosos. Os seminomas permanecem confinados no testículo por um longo tempo e se espalham principalmente para os linfonodos para-aórticos – metástases a distância são raras. Os tumores não seminomatosos tendem a se espalhar mais cedo pelos vasos linfáticos e pelos sanguíneos.
- A GCh é produzida pelos sinciciotrofoblastos e está sempre elevada nos pacientes com coriocarcinomas e naqueles com seminomas que contêm sinciciotrofoblastos. A AFP fica elevada quando há um componente do tumor do saco vitelino.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Próstata

A próstata pode ser dividida em algumas regiões biologicamente distintas, e as mais importantes delas são as zonas periférica e de transição (Fig. 18.10). Os tipos de lesões proliferativas são diferentes em cada região. Por exemplo, a maioria das lesões hiperplásicas surge na região mais interna da zona de transição, ao passo que a maioria dos carcinomas (entre 70%-80%) apresenta-se nas zonas periféricas. Como resultado, os carcinomas são frequentemente detectados por exame retal, enquanto as hiperplasias são mais propensas a causar obstrução urinária. A próstata normal contém glândulas com duas camadas de células: uma camada de célula basal plana e uma camada sobrejacente composta por células secretoras colunares. O estroma que envolve a próstata contém uma mistura de músculo liso e tecido fibroso. A próstata é acometida por distúrbios infecciosos, inflamatórios, hiperplásicos e neoplásicos, dos quais o câncer de próstata é, de longe, o mais importante clinicamente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

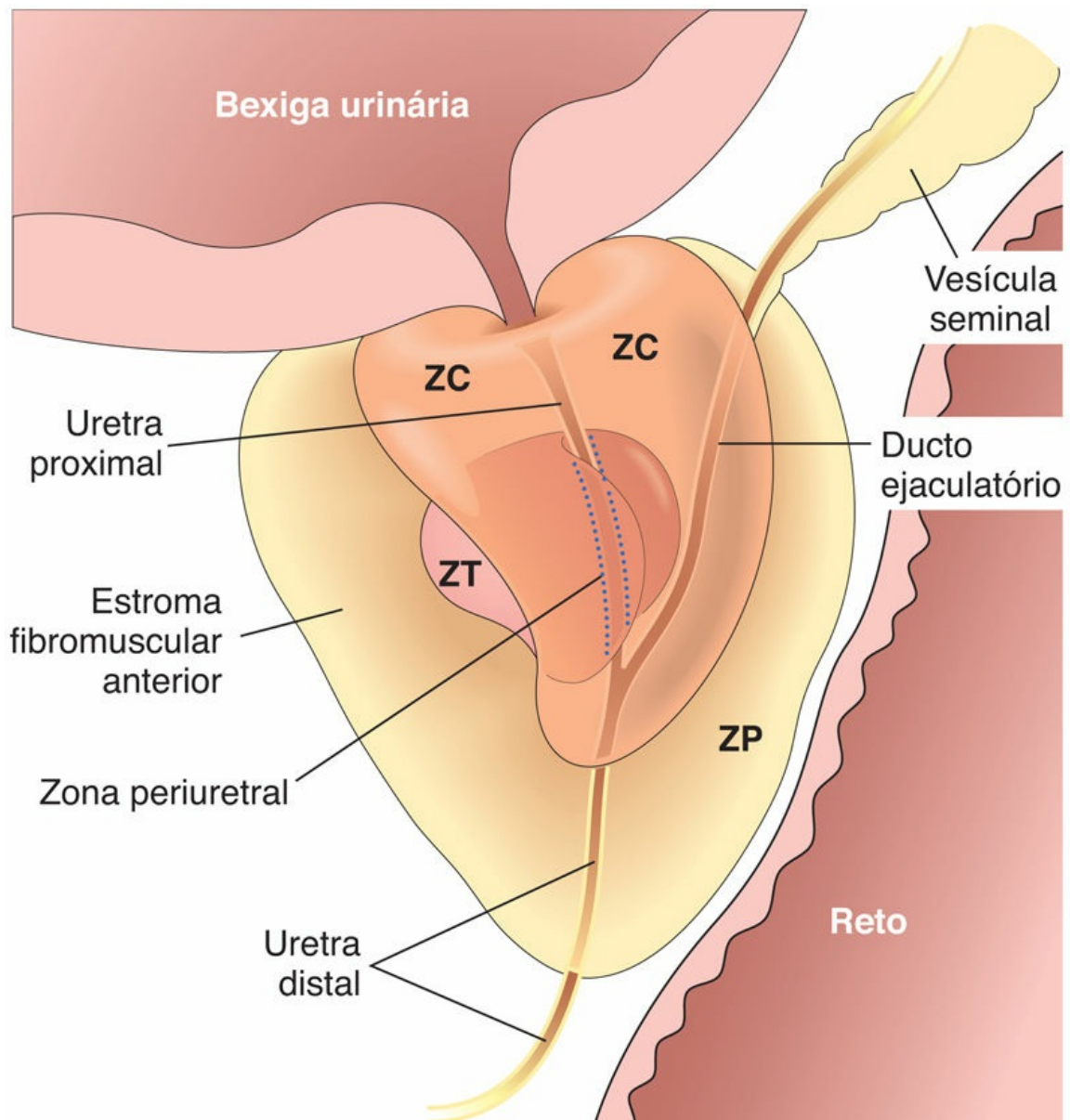



FIGURA 18.10 Próstata do adulto. A próstata normal apresenta várias regiões distintas, entre elas a zona central (ZC), a zona periférica (ZP), a zona transicional (ZT) e uma zona periuretral. A maioria dos carcinomas se origina nas glândulas periféricas do órgão e enquanto a hiperplasia nodular surge nas glândulas situadas mais centralmente.

Prostatite

A prostatite é dividida em três categorias: (1) *prostatite bacteriana aguda* (2%-5% dos casos), causada pelos mesmos organismos associados às

******ebook converter DEMO Watermarks*******

infecções agudas do trato urinário; (2) *prostatite bacteriana crônica* (2%-5% dos casos), também causada por uropatógenos comuns; e (3) *síndrome da dor pélvica crônica* (90%-95% dos casos). Esta última pode ser subdividida em casos inflamatórios, que estão associados a leucócitos em secreções prostáticas, e casos não inflamatórios, nos quais os leucócitos estão ausentes.

O diagnóstico de prostatite não é comumente baseado na biópsia, pois os achados histológicos são inespecíficos e a biópsia de uma prostatite infectada pode resultar em sepse.* A exceção é a *prostatite granulomatosa*, que pode produzir endurecimento da próstata, levando à biópsia para descartar um câncer de próstata. Nos Estados Unidos, a causa mais comum é a instilação do bacilo de Calmette-Guérin (BCG) dentro da bexiga para tratamento do câncer da bexiga superficial. O BCG é uma cepa atenuada do bacilo da tuberculose que produz uma reação imune granulomatosa na próstata indistinguível da tuberculose. A tuberculose prostática disseminada é rara no Ocidente. A prostatite granulomatosa fúngica geralmente só é observada nos hospedeiros imunocomprometidos. A *prostatite granulomatosa inespecífica* é relativamente comum e representa uma reação de corpo estranho às secreções que extravasam para tecidos devido ao rompimento de ductos e ácinos prostáticos. Os granulomas prostáticos pós-cirúrgicos também podem ser observados.

Características Clínicas

A *prostatite bacteriana aguda* apresenta-se com início súbito de febre, calafrios, disúria, dor perineal e obstrução da saída da bexiga urinária (bloqueio na base da bexiga); pode ser complicada pela sepse. Se houver suspeita de prostatite aguda, exame retal digital é contraindicado, pois a pressão sobre o tecido esponjoso e sensível da próstata pode causar bacteremia. A *prostatite bacteriana crônica* geralmente está associada a infecções recorrentes do trato urinário intercaladas por períodos assintomáticos. Pode também manifestar-se por meio de lombalgia, disúria e desconforto perineal e suprapúbico. Tanto a prostatite bacteriana aguda quanto a crônica são tratadas com antibióticos. A *síndrome da dor pélvica crônica* é caracterizada por dor

******ebook converter DEMO Watermarks*******

crônica localizada no períneo, área suprapúbica e pênis. Dor durante ou após a ejaculação é um achado relevante. A etiologia é incerta, e constitui um diagnóstico de exclusão. Na verdade, nem sequer está claro se a dor está relacionada com uma anormalidade da próstata. O tratamento para a síndrome da dor pélvica crônica é empírico e depende da natureza dos sintomas.

Resumo

Prostatite

- A prostatite bacteriana pode ser aguda ou crônica. O microrganismo responsável é, geralmente, a *E. coli* ou outro bastonete gram-negativo.
- A síndrome da dor pélvica crônica, apesar de compartilhar a sintomatologia com a prostatite bacteriana crônica, é de etiologia desconhecida e de difícil tratamento.
- A prostatite granulomatosa pode ser infecciosa (p. ex., seguinte ao tratamento com BCG) ou não infecciosa.

Hiperplasia Prostática Benigna

A hiperplasia prostática benigna (HPB) é uma causa extremamente comum de aumento da próstata resultante da proliferação de elementos estromais e glandulares. Acomete um número significativo de homens a partir dos 40 anos de idade e sua frequência aumenta progressivamente com a idade, e alcança 90% na oitava década de vida. O aumento da próstata em homens com HPB é uma importante causa de obstrução urinária.

Embora a causa da HPB ainda não seja plenamente compreendida, está claro que o crescimento excessivo (dependente do androgênio) dos elementos glandular e estromal apresenta um papel essencial. A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

HPB não acomete homens castrados antes do estabelecimento da puberdade ou homens com doenças genéticas que bloqueiam a atividade do androgênio. A di-hidrotestosterona (DHT), o mediador do crescimento prostático, é sintetizada na próstata a partir da testosterona circulante pela ação da enzima *5α-redutase, tipo 2*. A DHT se liga aos receptores nucleares do androgênio, que regulam a expressão de genes que sustentam o crescimento e a sobrevivência do epitélio prostático e das células estromais. Embora a testosterona também possa ligar-se aos receptores de androgênio e estimular o crescimento, a DHT é 10 vezes mais potente.

Morfologia

A HPB virtualmente ocorre sempre na zona transicional interna da próstata. A próstata afetada torna-se aumentada, pesando entre 60 g e 100 g e contém muitos nódulos bem circunscritos que causam protrusão na superfície de corte (Fig. 18.11). Os nódulos podem conter espaços císticos, que correspondem aos elementos glandulares dilatados, ou ser sólidos. A uretra geralmente está comprimida pelos nódulos hiperplásicos, que deixam apenas uma estreita fenda de passagem. Em alguns casos, os elementos glandulares e estromais hiperplásicos, situados abaixo do epitélio da uretra intraprostática proximal, se projetam no lúmen da bexiga como massa pedunculada e produzem obstrução uretral do tipo válvula de bola (*Ball-valve*) (também pode ser descrita como hipertrofia do lobo mediano).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

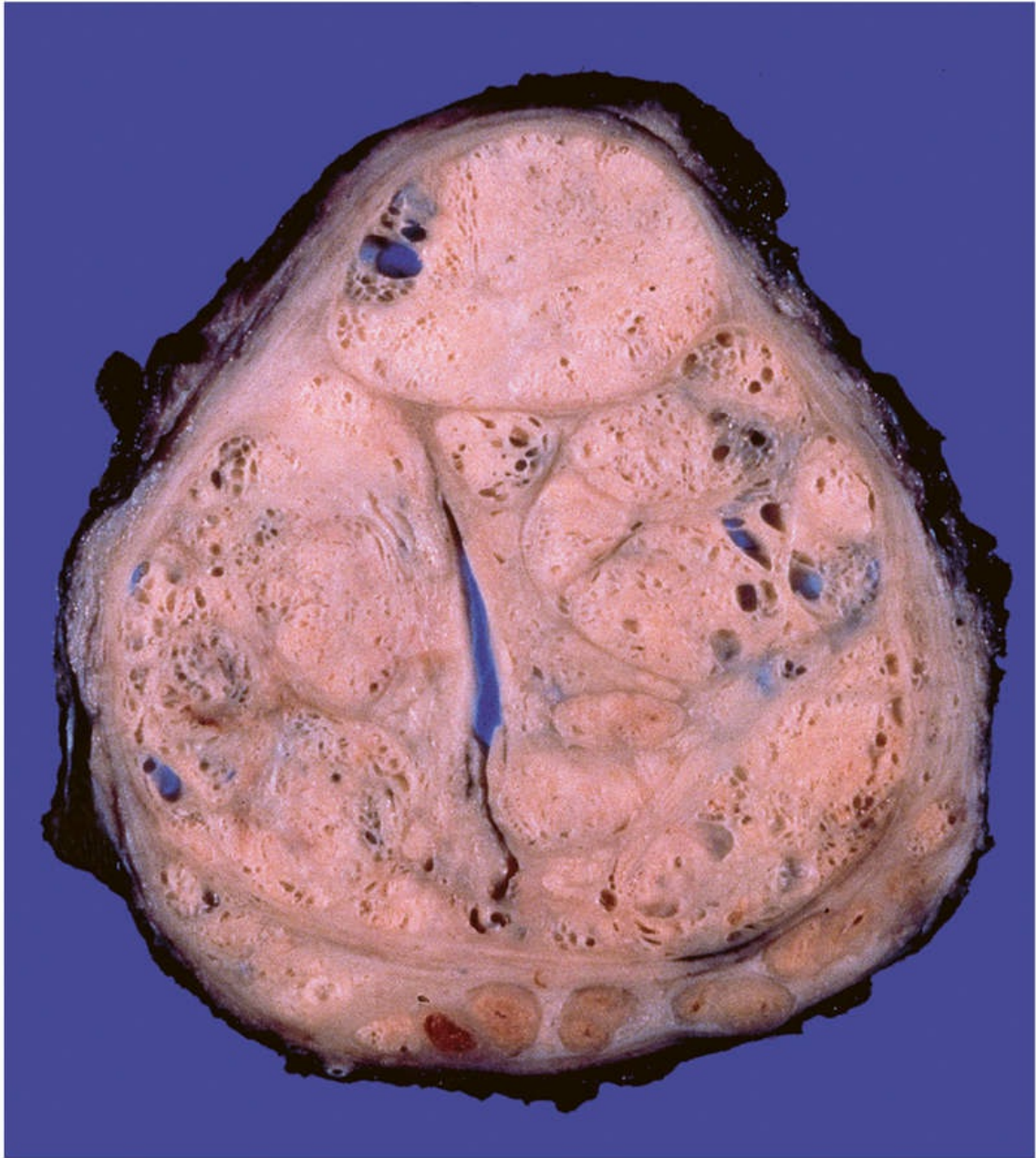



FIGURA 18.11 Hiperplasia prostática nodular. Nódulos bem definidos comprimem a uretra, em direção ao lúmen, deixando apenas uma fenda.

Microscopicamente, os nódulos hiperplásicos são compostos por proporções variáveis de elementos glandulares proliferativos e estroma fibromuscular. As glândulas hiperplásicas são revestidas por células epiteliais colunares altas e uma camada periférica de células basais planas (Fig. 18.12). Os lúmens glandulares geralmente contêm material secretado denso proteináceo conhecido como

******ebook converter DEMO Watermarks*******

corpos amiláceos.

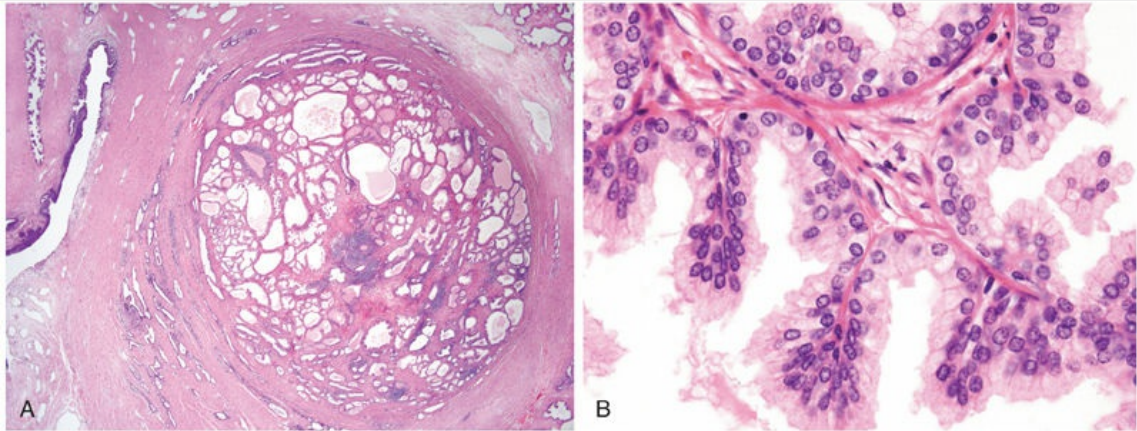



FIGURA 18.12 Hiperplasia nodular da próstata. (A) A fotomicrografia, no menor aumento, exibe um nódulo bem demarcado à direita do campo, com uma porção da uretra observada à esquerda. Em outros casos de hiperplasia nodular, a nodularidade é causada predominantemente pela proliferação estromal, em vez da glandular. (B) A fotomicrografia, no maior aumento, exibe a morfologia das glândulas hiperplásicas, que são grandes, com projeções papilares.

Características Clínicas

Como a HPB envolve preferencialmente as porções internas da próstata, as manifestações mais comuns estão relacionadas com a obstrução do trato urinário inferior, frequentemente na forma de dificuldade de iniciar o fluxo de urina (hesitação) e interrupção intermitente do fluxo urinário durante a micção. Esses sintomas são frequentemente acompanhados por urgência e frequência urinárias, e noctúria, indicadores de irritação da bexiga urinária. As manifestações clínicas da hiperplasia prostática ocorrem em apenas cerca de 10% dos homens com evidência patológica de HBP. A presença de urina residual na bexiga urinária causada por obstrução crônica aumenta o risco de infecções do trato urinário. Em alguns homens acometidos, a HPB causa completa obstrução urinária, com resultante distensão dolorosa da bexiga e, na falta do tratamento apropriado, hidronefrose

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(Cap. 14). O tratamento inicial é farmacológico, com o uso de agentes terapêuticos direcionados para a inibição da formação de DHT (como inibidores da 5α redutase) ou que relaxam o músculo liso prostático, bloqueando os receptores α-1 adrenérgicos. Várias técnicas cirúrgicas estão reservadas para os casos gravemente sintomáticos que resistem à terapia farmacológica.

Resumo

Hiperplasia prostática benigna

- A HPB é caracterizada pela proliferação de elementos estromais e glandulares benignos. A DHT, um androgênio derivado da testosterona, é o estimulador hormonal mais importante da proliferação.
- A HPB origina-se na zona de transição periuretral. Os nódulos hiperplásicos exibem proporções variáveis de glândulas e de estroma. As glândulas hiperplásicas são revestidas por duas camadas de células: uma camada colunar interna e uma camada externa de células basais planas.
- Os achados clínicos resultam da obstrução do trato urinário e incluem hesitação, urgência, noctúria e fluxo urinário deficiente. A obstrução crônica predispõe a infecções recorrentes do trato urinário.

Carcinoma da Próstata

Adenocarcinoma da próstata é a forma mais comum de câncer em homens, representando 27% dos casos de câncer nos Estados Unidos em 2014. É incomum antes dos 50 anos de idade. Nas últimas décadas, a mortalidade por câncer de próstata diminuiu significativamente e, atualmente, causa apenas 10% das mortes por câncer nos Estados

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Unidos.

Essa favorável redução na taxa de mortalidade nos homens com câncer de próstata está relacionada, em parte, com o maior número de detecções da doença por meio de triagem efetiva (descrita adiante), mas há controvérsias quanto à eficácia da triagem em salvar vidas. Esse aparente paradoxo está relacionado com a ampla variação na história natural do câncer de próstata, de uma doença agressiva e rapidamente fatal à doença indolor e sem importância clínica. De fato, é comum encontrar o carcinoma da próstata por acaso durante a necrópsia de homens que morrem devido a outras causas, e a quantidade de homens que morrem com o câncer da próstata é muito maior do que a de homens que morrem em decorrência desse câncer. Atualmente, não é possível identificar com certeza os tumores que terão comportamento mais agressivo. Assim, enquanto alguns homens são, sem dúvida, salvos pela detecção precoce e pelo tratamento do seu câncer da próstata, é igualmente certo afirmar que outros estão sendo "curados" de tumores clinicamente inconsequentes.

Patogenia

Observações clínicas e experimentais sugerem que os androgênios, a hereditariedade, os fatores ambientais e as mutações somáticas adquiridas desempenham papéis na patogenia do câncer de próstata.

- Os *androgênios* são de central importância. O câncer da próstata não se desenvolve em homens castrados antes da puberdade, o que indica que os androgênios de alguma forma proporcionam o "solo", o contexto celular, no qual o câncer de próstata se desenvolve. Essa dependência dos androgênios se estende aos cânceres estabelecidos, que regridem durante um tempo em resposta à castração química ou cirúrgica. Notavelmente, *os tumores resistentes à terapia antiandrogênica frequentemente adquirem amplificações de genes de receptores de androgênios ou mutações que permitem que os receptores de androgênio ativem a expressão dos seus genes-alvo, apesar da*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

terapia. Assim, os tumores que recorrem em face das terapias antiandrogênicas ainda dependem dos produtos gênicos regulados pelos receptores de androgênio para seu crescimento e sobrevivência. No entanto, embora o câncer da próstata, como a próstata normal, dependa dos androgênios para sua sobrevivência, não há evidências de que os androgênios iniciem a carcinogênese, nem que os níveis de androgênio estejam associados ao risco de câncer de próstata.

- A *hereditariedade* também contribui, existe um aumento do risco entre os parentes de primeiro grau dos pacientes com câncer de próstata. A incidência do câncer prostático é incomum entre asiáticos, sendo a mais elevada entre os afro-americanos e os escandinavos. Agressiva, a doença clinicamente significativa é mais comum em afro-americanos do que em caucasianos. Estudos de associação genômica ampla identificaram inúmeras variações genéticas associadas ao aumento do risco de desenvolvimento do câncer de próstata. Embora cada variante contenha apenas um pequeno acréscimo de risco, o efeito é multiplicativo, de modo que os homens com alelos de risco múltiplo podem apresentar até 5 vezes mais risco em comparação com a população em geral.
- O *ambiente externo* também desempenha seu papel, como evidenciado pelo fato de que, em imigrantes japoneses nos Estados Unidos, a incidência da doença aumenta (embora não no nível observado entre os nativos dos Estados Unidos). Além disso, à medida que a dieta asiática se torna mais ocidentalizada, a incidência do câncer de próstata clínico nessa região do mundo está aumentando. Contudo, a relação entre componentes alimentares específicos e o risco de câncer da próstata é obscura.
- As *aberrações genéticas adquiridas*, assim como em outros cânceres, são os verdadeiros condutores da transformação celular. As variações no número de cópias em regiões cromossômicas específicas e rearranjos de genes estão frequentemente presentes nos tumores primários. Os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

rearranjos gênicos mais comuns no câncer de próstata criam genes de fusão que consistem no promotor regulado por androgênio do gene *TMPRSS2* e na sequência codificadora dos fatores de transcrição da família *ETS*. **Os genes de fusão *TMPRSS2-ETS* estão presentes em aproximadamente 40% a 60% dos cânceres da próstata nas populações caucasianas, e ocorrem relativamente cedo na tumorigênese.** Surpreendentemente, a prevalência desses rearranjos é menor entre os afro-americanos e outros grupos étnicos. Outras mutações comumente levam à ativação da via sinalizadora do oncogene PI3K/AKT (Cap. 6), entre as quais as mais comuns são as mutações que inativam o gene supressor de tumor *PTEN*, que atua como um freio à atividade de PI3K.

Morfologia

A maior parte dos carcinomas detectados clinicamente não é macroscopicamente visível. As lesões mais avançadas se apresentam como lesões firmes, de coloração branco-acinzentadas, com margens mal definidas que se infiltram na glândula adjacente (Fig. 18.13).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 18.13 Adenocarcinoma da próstata. O tecido carcinomatoso é observado na face posterior (*embaixo, à esquerda*). Observe o tecido sólido, mais esbranquiçado, do câncer em contraste com a aparência esponjosa da zona periférica benigna no lado contralateral.

A maioria dos cânceres de próstata é composta por **adenocarcinomas moderadamente diferenciados** que produzem glândulas bem definidas. As glândulas são geralmente menores que as benignas e são revestidas por uma única camada uniforme de epitélio cúbico ou colunar baixo, perdendo a camada de células basais observadas nas glândulas benignas. Um contraste adicional em relação às glândulas benignas é que as malignas estão mais aglomeradas e caracteristicamente não apresentam ramificação e projeção papilar. O citoplasma das células tumorais varia de uma aparência pálida-clara (como nas glândulas benignas) à anfofílica distinta (roxo-escuro). Os núcleos apresentam aumento de tamanho e frequentemente contêm um ou mais nucléolos proeminentes (Fig. 18.14). Alguma variação no tamanho e na forma nuclear é comum, mas, em geral, o pleomorfismo não é acentuado. Figuras de mitose são incomuns. Em graus crescentes, estruturas glandulares

******ebook converter DEMO Watermarks*******

irregulares, glândulas cribriformes e lâminas de células ou células infiltrantes individuais estão presentes. Em aproximadamente 80% dos casos, o tecido prostático removido devido ao carcinoma também abriga presumíveis lesões precursoras, denominadas *neoplasia intraepitelial prostática de alto grau* (*NIPAG*). Muitas das alterações moleculares observadas nos cânceres invasivos também são observadas na NIPAG.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

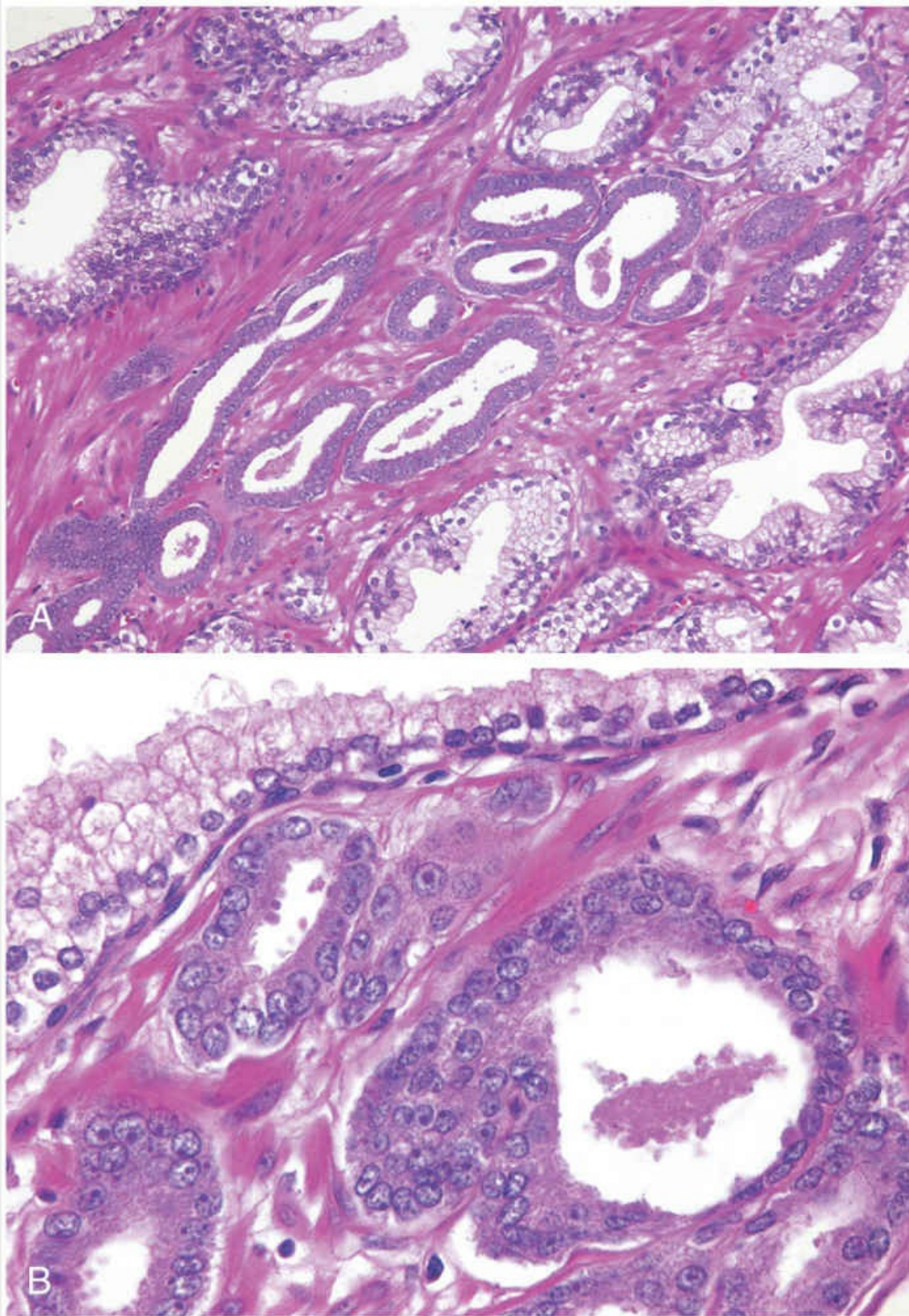



FIGURA 18.14 (A) Adenocarcinoma da próstata exibindo pequenas glândulas aglomeradas entre glândulas benignas maiores.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(B) O campo em maior aumento revela várias glândulas malignas pequenas com núcleos aumentados, nucléolos proeminentes e citoplasma escuro, comparadas às glândulas benignas maiores (*topo*).

O câncer da próstata é classificado (graduado) pelo **sistema de Gleason**, criado em 1967 e atualizado em 2014. De acordo com esse sistema, os cânceres da próstata são estratificados em cinco graus com base nos padrões glandulares de diferenciação. O grau 1 representa os tumores mais bem diferenciados, ao passo que os tumores grau 5 não exibem qualquer diferenciação glandular. A maioria dos tumores pertence aos padrões 3, 4 e 5. Uma vez que a maioria dos tumores apresenta mais do que um padrão, um grau primário é atribuído ao padrão dominante, e um grau secundário ao segundo padrão mais frequente. Os dois graus numéricos são então somados, a fim de se obter uma pontuação combinada do sistema Gleason. Os tumores que exibem apenas um padrão são tratados como se seus padrões primário e secundário fossem os mesmos e, assim, o número é dobrado. Portanto, os tumores mais diferenciados obtêm pontuação de 2 (1 + 1) e os menos diferenciados de 10 (5 + 5). Um novo sistema de estadiamento também baseado no padrão glandular foi recentemente aceito pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para ser usado inicialmente em conjunto com o sistema de Gleason; ele varia de 1 (prognóstico excelente) a 5 (prognóstico sombrio).

Características Clínicas

Nos Estados Unidos, a maioria dos cânceres de próstata consiste em lesões assintomáticas, pequenas, não palpáveis, descobertas na realização de uma biópsia por agulha fina para investigar o nível sérico elevado do antígeno prostático específico (PSA) (discutido posteriormente). Cerca de 70% a 80% dos cânceres da próstata originam-se nas glândulas externas (periféricas) e, por isso, podem ser reconhecidos como nódulos irregulares e duros no exame de toque retal. A minoria dos carcinomas é descoberta inesperadamente durante um exame histopatológico do tecido removido de uma HPB,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

por meio de ressecção transuretral. Por causa da localização periférica, é menos provável que o câncer de próstata cause obstrução uretral, do que a HPB, nos estágios iniciais. Os cânceres avançados localmente se infiltram na vesícula seminal e nas zonas periuretrais da próstata e podem invadir os tecidos moles adjacentes, a parede da bexiga urinária ou (menos comumente) o reto. Metástases ósseas, particularmente no esqueleto axial, são frequentes nos estágios avançados da doença e tipicamente causam lesões osteoblásticas (produtoras de ossos) que podem ser detectadas em uma *cintilografia óssea*.

A análise do PSA é o exame mais usado no diagnóstico e no controle do câncer da próstata, mas, conforme será discutido, apresenta várias limitações. O PSA é um produto do epitélio prostático normalmente secretado no sêmen. Embora a triagem por PSA possa detectar os cânceres da próstata em seu estágio inicial, estudos sobre o histórico natural da doença (os chamados "estudos observe e espere") confirmaram que muitos cânceres de próstata são clinicamente insignificantes, o que faz com que dispensem tratamento às vezes por décadas. O sobretratamento desses cânceres pode levar a complicações significativas, como morbidade e, particularmente, disfunção erétil e incontinência. Uma segunda limitação do PSA como biomarcador é que ele não é específico para câncer. A HPB, a prostatite, os infartos prostáticos, a instrumentação da próstata e a ejaculação também aumentam os níveis séricos do PSA. Inversamente, 20% a 40% dos pacientes com câncer da próstata, confinado ao órgão, apresentam nível de PSA abaixo dos níveis utilizados, como ponto de corte, para identificar pacientes com propensão ao câncer de próstata.

Por causa desses problemas, os valores do PSA estão sendo reavaliados como teste de triagem. Por outro lado, uma vez diagnosticado o câncer, as medições seriadas do PSA são muito valiosas para o acompanhamento da resposta ao tratamento. Por exemplo, um nível crescente de PSA após uma prostatectomia radical ou radioterapia para a doença localizada é indício de doença disseminada ou recorrente.

Os tratamentos mais comuns para o câncer de próstata clinicamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

localizado são a prostatectomia radical e a radioterapia. O prognóstico após uma prostatectomia radical baseia-se no estadiamento patológico, se as margens ressecadas estão livres do tumor e na gradação de Gleason. A gradação de Gleason, o estágio clínico e os valores séricos do PSA são importantes preditores do resultado pós-radioterapia. Já que muitos cânceres da próstata se comportam de forma indolente, a vigilância ativa (“espera vigilante”) é uma abordagem apropriada no caso de homens mais velhos, pacientes com significativa comorbidade ou mesmo pacientes mais jovens com valores séricos de PSA baixos e cânceres pequenos de baixo grau. O carcinoma metastático avançado é tratado com privação de androgênio, conseguida pela orquiectomia ou pela administração de agonistas sintéticos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (HLRL). Além disso, existem muitas terapias que reduzem a síntese de androgênios ou sinalizam o câncer de próstata metastático. Embora a terapia antiandrogênica induza remissões, clones independentes do estímulo androgênico surgem posteriormente e levam a uma progressão rápida da doença e ao óbito. Como já mencionado, esses clones mutantes continuam a expressar muitos genes que são dependentes de androgênio na próstata normal, o que sugere que mecanismos que reativam a sinalização androgênica se originam mesmo no quadro de terapia de privação do androgênio.

Resumo

Carcinoma de próstata

- O carcinoma da próstata é um câncer comum de homens entre 65 e 75 anos de idade.
- Os carcinomas da próstata variam de lesões indolentes que nunca causarão danos ao paciente a tumores agressivos fatais, que são mais comuns em afro-americanos.
- As mutações adquiridas mais comuns nos carcinomas prostáticos criam os genes de fusão *TMPRSS2-ETS* ou agem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para ativar a via sinalizadora de PI3K/AKT, que promove o crescimento e a sobrevivência das células tumorais.

- Os carcinomas da próstata surgem mais comumente na zona periférica externa da glândula e podem ser palpáveis pelo exame de toque retal.
- A graduação do câncer de próstata pelo sistema de Gleason está relacionada com o estágio patológico e o prognóstico.
- A medição sérica do PSA é um teste de triagem controverso, mas apresenta enorme valor no monitoramento da doença progressiva ou recorrente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Ureter, bexiga e uretra

A pelve renal, os ureteres, a bexiga urinária e a uretra são revestidos por um epitélio transicional de multicamadas chamado urotélio. Abaixo da mucosa estão a lâmina própria e, ainda mais profundamente, a muscular própria (músculo detrusor), que constitui a parede da bexiga. As disfunções clinicamente significativas que envolvem esses órgãos incluem aberrações congênitas, doenças inflamatórias e infecciosas e neoplasias.

Ureter

Os distúrbios do ureter são incomuns e incluem as disfunções congênitas, neoplasias e condições reativas. Algumas delas merecem uma breve menção.

- *A obstrução da junção ureteropélvica* (JUP), um distúrbio congênito, resulta na hidronefrose. Ela geralmente se manifesta na infância ou puberdade, muito mais comumente em meninos do que em meninas. É a causa mais frequente de hidronefrose em bebês e crianças.
- Os *tumores malignos* primários do ureter seguem padrões semelhantes àqueles que surgem na pelve renal, nos cálices e na bexiga urinária (discutido mais adiante). A maioria é composta por carcinomas uroteliais.
- A *fibrose retroperitoneal* é causa incomum de estreitamento ureteral ou de obstrução caracterizada por um processo inflamatório proliferativo fibroso que acomete as estruturas retroperitoneais e causa a hidronefrose. O distúrbio ocorre em adultos de meia-idade e idade mais avançada. Pelo menos uma proporção desses casos está associada à doença relacionada com IgG4, caracterizada por lesões fibroinflamatórias ricas em plasmócitos secretores de IgG4 (Cap. 5). Outros casos estão associados à exposição a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fármacos/drogas (derivados da ergotamina, bloqueadores adrenérgicos), radiação, infecção, cirurgias anteriores ou doenças malignas (linfomas, carcinomas do trato urinário). A maioria dos casos, contudo, não apresenta qualquer causa óbvia e é considerada primária ou idiopática (doença de Ormond).

Bexiga Urinária

Condições Não Neoplásicas

Um *divertículo* vesical ou da bexiga urinária consiste em uma evaginação em forma de bolsa da parede da bexiga. Os divertículos podem ser congênitos, mas geralmente são lesões que surgem como consequência da obstrução uretral persistente causada, por exemplo, pela hiperplasia prostática benigna. Embora muitos divertículos sejam pequenos e assintomáticos, às vezes levam a estase urinária e predispõem à infecção recorrente do trato urinário e formação de cálculos renais.

A *cistite* assume muitas formas.

- A *cistite bacteriana* é comum, sobretudo nas mulheres. Os agentes etiológicos mais comuns são as bactérias coliformes.
- A *cistite hemorrágica* pode ocorrer em pacientes que fazem uso de substâncias antitumorais citotóxicas, como a ciclofosfamida, e algumas vezes a infecção é complicada por adenovírus.
- A *cistite intersticial* causa a síndrome da dor pélvica crônica, geralmente em mulheres. Caracteriza-se por dor suprapúbica que aumenta com o enchimento da bexiga urinária e é aliviada pelo seu esvaziamento, levando à micção muito frequente, tanto diurna como noturna. Outros sintomas incluem urgência urinária, hematúria e disúria. Os achados cistoscópicos são inespecíficos e incluem petéquias hemorrágicas. Até 50% dos pacientes apresentam remissão espontânea. No final do curso, pode ocorrer fibrose transmural, o que causa contração da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

bexiga.

- A *malacoplaquia* é uma doença inflamatória incomum que ocorre mais comumente na bexiga urinária. Resulta de defeitos na função fagocítica ou degradativa dos macrófagos. Por conseguinte, produtos bacterianos não digeridos acumulam-se nos fagossomos distendidos, que são observados nos cortes histopatológicos como um material granular abundante no interior do citoplasma dos macrófagos. Os macrófagos anormais também contêm concreções mineralizadas laminadas conhecidas como *corpos de Michaelis-Gutmann*, que resultam da deposição de cálcio nos lisossomos aumentados.
- A *cistite polipoide* é uma condição inflamatória resultante da irritação da mucosa da bexiga urinária, na qual o urotélio apresenta amplas projeções polipoides bulbosas como resultado de edema acentuado da submucosa. A cistite polipoide pode ser confundida, clínica e histopatologicamente, com o carcinoma urotelial papilar.

O epitélio de transição de revestimento da bexiga urinária pode sofrer várias formas de metaplasia. Ninhos de urotélio (*ninhos de Brunn*) podem crescer para dentro da lâmina própria. Então, suas células epiteliais centrais podem se diferenciar em um revestimento epitelial cúbico ou colunar (*cistite glandular*), espaços císticos preenchidos por um fluido claro e revestidos por urotélio plano (*cistite cística*) ou células caliciformes semelhantes às da mucosa intestinal (*metaplasia intestinal*). Como resposta ao dano, o urotélio frequentemente sofre *metaplasia escamosa*, que deve ser diferenciada do epitélio escamoso rico em glicogênio normal, comumente encontrado no trígono da bexiga das mulheres.

Neoplasias

O câncer da bexiga urinária representa aproximadamente 5% dos cânceres e 3% das mortes por câncer nos Estados Unidos. A vasta maioria dos cânceres da bexiga (95%-97% nos Estados Unidos; 60-90%

******ebook converter DEMO Watermarks*******

na África) é composta por carcinomas uroteliais. Os carcinomas de células escamosas representam cerca de 3% a 7% dos cânceres da bexiga nos Estados Unidos, mas são muito mais comuns em países como o Egito, onde a esquistossomose urinária é endêmica. Os adenocarcinomas da bexiga são raros. O carcinoma da bexiga urinária é mais comum nos homens do que nas mulheres, mais nos países industrializados do que naqueles em desenvolvimento, mais na zona urbana do que na rural e mais em caucasianos do que em afro-americanos. Cerca de 80% dos pacientes têm idades entre 50 e 80 anos.

Patogenia

Fatores ambientais são importantes na patogenia do carcinoma urotelial e incluem *tabagismo, vários carcinógenos ocupacionais* e histórico de uso de *ciclofosfamida ou de radioterapia*. Um histórico familiar de câncer na bexiga é um fator de risco conhecido. O carcinoma de células escamosas está relacionado com infecções pelo *Schistosoma haematobium* em áreas endêmicas. Os cânceres que ocorrem associados ao quadro de infecções por *Schistosoma* se originam em meio a uma inflamação crônica que proporciona a "base" para o desenvolvimento de vários cânceres diferentes (Cap. 6).

Aberrações genéticas adquiridas já foram identificadas no carcinoma urotelial. Com base nessas observações, foi proposto um modelo para carcinogênese da bexiga urinária, no qual o tumor é iniciado pela deleção de genes supressores de tumor no cromossomo *9p* e *9q*, o que leva à formação de tumores papilares superficiais. Alguns destes, então, podem adquirir mutações no *TP53* e progredirem para uma doença invasiva. Uma segunda via, possivelmente iniciada pelas mutações no *TP53*, leva primeiro ao carcinoma *in situ* e, então, com a perda do cromossomo 9, progride para invasão. As alterações genéticas adicionais nos tumores superficiais incluem mutações na telomerase, bem como no receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 (FGFR3) e componentes da via Ras e PI3K/AKT. Os tumores que invadem a camada muscular frequentemente sofrem mutações que envolvem tanto *TP53* quanto o *RB* (Cap. 6).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Duas lesões precursoras distintas do carcinoma urotelial são reconhecidas (Fig. 18.15). A mais comum é o tumor papilar não invasivo (Fig. 18.16). A outra lesão precursora é o carcinoma *in situ* (CIS), descrito mais adiante. Em cerca da metade dos pacientes com câncer de bexiga urinária invasivo, nenhuma lesão precursora é encontrada. Nesses casos, presume-se que a lesão precursora tenha sido encoberta pelo componente invasivo de alto grau.

Papiloma

Carcinoma papilar invasivo

Carcinoma não invasivo plano (CIS)

Carcinoma invasivo plano

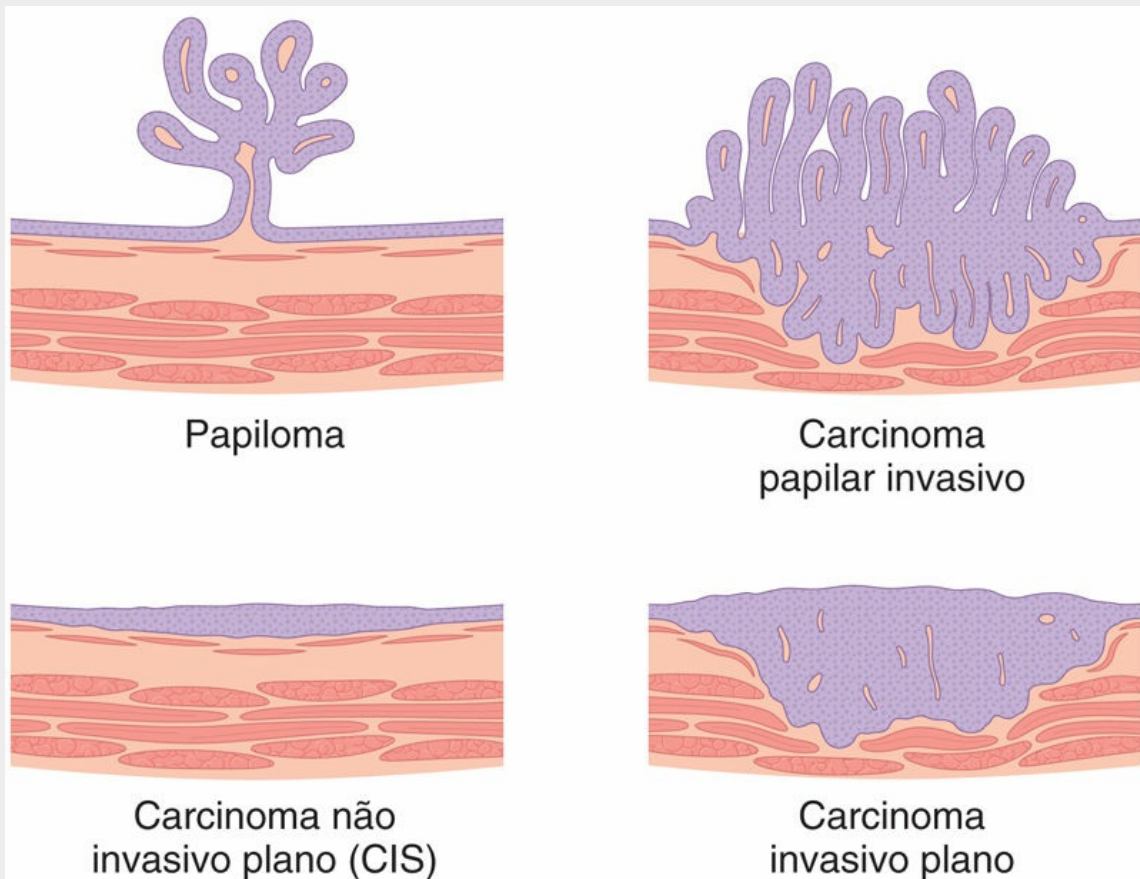



FIGURA 18.15 Padrões morfológicos da neoplasia urotelial.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 18.16 Aparência cistoscópica de tumor urotelial papilar, semelhante a um coral, dentro da bexiga urinária.

O fator prognóstico mais importante nas neoplasias uroteliais papilares não invasivas é a sua classificação, que se baseia tanto nas características da arquitetura quanto nas citológicas. Conforme ilustrado na Tabela 18.2, o sistema de classificação define os tumores da seguinte forma: (1) **papiloma**; (2) **neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial de malignidade (PUNLMP)**; (3) **carcinoma urotelial papilar de baixo grau**; e (4) **carcinoma urotelial papilar de alto grau** (Fig. 18.17). Essas neoplasias papilares exofíticas devem ser distinguidas do **papiloma urotelial invertido**, que é inteiramente benigno e não está associado ao aumento do risco de carcinoma subsequente.

Tabela 18.2

Neoplasias Uroteliais Papilares Não Invasivas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neoplasias Uroteliais Papilares Não Invasivas

Neoplasia	Recorrência	Invasão coexistente	Progressão	Morte
Papiloma	Rara	Não	Raro[*]	Não
PUNLMP	30%	Não	2%	Não
LGUC	45%	<10%	8-10%	2-3%
HGUC	45%	Mais de 80%	30%	20%

HGUC, carcinoma urotelial papilar de alto grau; *LGUC*, carcinoma urotelial papilar de baixo grau; *PUNLMP*, neoplasia urotelial papilar de potencial maligno incerto.

[*] Casos raros de progressão têm ocorrido em pacientes imunocomprometidos.

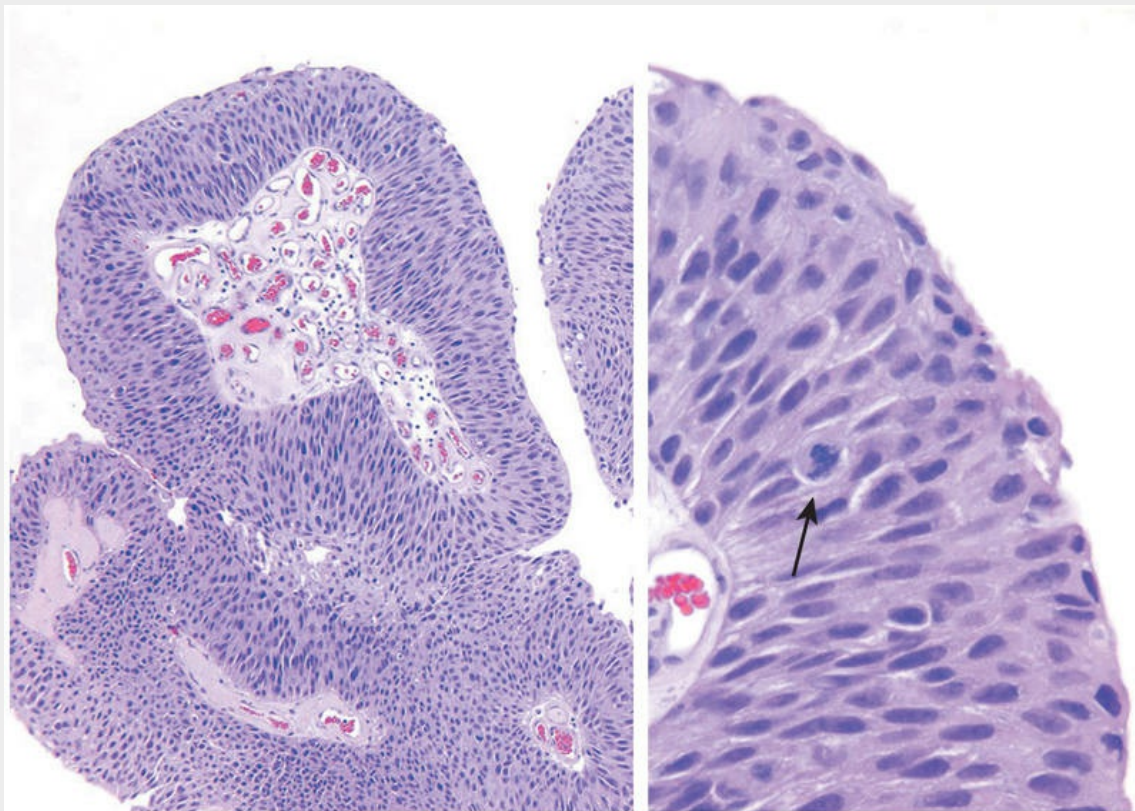



FIGURA 18.17 Carcinoma urotelial papilar de baixo grau não invasivo. O maior aumento (*à direita*) exibe núcleos ligeiramente irregulares com figuras mitóticas esparsas (*seta*).

O CIS é definido pela presença de células claramente malignas no interior do urotélio plano (Fig. 18.18). Assim como o carcinoma urotelial papilar de alto grau, as células tumorais do CIS não apresentam coesão e são excretadas na urina, onde podem ser detectadas por citologia. O CIS é comumente multifocal e, algumas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vezes, envolve a maior parte da superfície da bexiga urinária ou se estende para o ureter e a uretra. Sem tratamento, 50% a 75% dos casos de CIS progridem para o câncer invasivo.

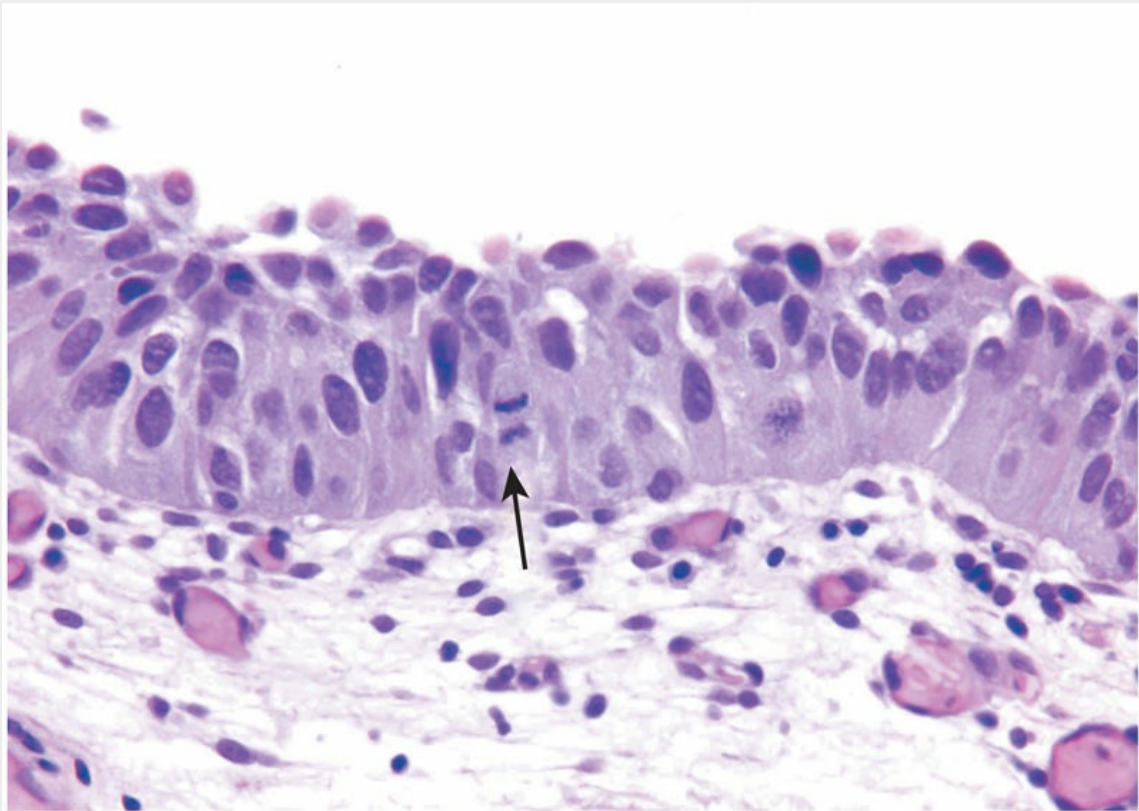



FIGURA 18.18 Carcinoma *in situ* (CIS) com núcleos hipercromáticos aumentados de tamanho e uma figura de mitose (*seta*).

O câncer urotelial invasivo associado ao câncer urotelial papilar (geralmente de alto grau) ou ao CIS pode invadir superficialmente a lâmina própria ou se estender mais profundamente pelo músculo subjacente. **A extensão da invasão e da disseminação (estadiamento) no momento do diagnóstico inicial é o mais importante fator de prognóstico**. Quase todos os carcinomas uroteliais infiltrantes são de alto grau.

O carcinoma de células escamosas da bexiga geralmente exibe extensa ceratinização e estão quase sempre associados à irritação crônica e à infecção da bexiga. Adenocarcinomas da bexiga são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

histopatologicamente idênticos aos adenocarcinomas observados no trato gastrointestinal. Alguns são originados a partir dos remanescentes uracais na cúpula da bexiga ou associados à metaplasia intestinal extensa.

Características Clínicas

Os tumores da bexiga muito comumente se apresentam com *hematúria indolor*. Os pacientes com tumores uroteliais, qualquer que seja seu grau, tendem a desenvolver novos tumores após a excisão, e as recorrências podem exibir grau maior. O risco de recorrências está relacionado com vários fatores, incluindo o tamanho do tumor, o estágio, o grau, a multifocalidade, o índice mitótico e a displasia associada e/ou o CIS na mucosa circundante. A maioria dos tumores recorrentes surge em lugares diferentes daqueles da lesão original, porém compartilham as mesmas anormalidades clonais que as do tumor inicial; assim, são recorrências verdadeiras que se originam da descamação e da implantação das células do tumor original em outros lugares. **Enquanto os carcinomas uroteliais papilares de alto grau estão frequentemente associados ao carcinoma urotelial invasivo concomitante ou subsequente, as neoplasias uroteliais papilares de baixo grau frequentemente recorrem, mas raramente são invasivas** (Tabela 18.2).

O tratamento do câncer da bexiga urinária depende do grau do tumor, do seu estágio e do tipo de lesão (se plana ou papilar). Para pequenos tumores papilares localizados que não sejam de alto grau, a ressecção transuretral inicial tanto é diagnóstica quanto terapeuticamente suficiente. Os pacientes com tumores de alto risco de recorrência ou progressão tipicamente recebem imunoterapia tópica que consiste na instilação intravesical de uma cepa atenuada do bacilo da tuberculose chamado *bacilo Calmette-Guérin* (*BCG*), algumas vezes seguido por quimioterapia intravesical. O BCG provoca uma reação granulomatosa típica e, ao fazer isso, aciona uma eficaz resposta imune antitumoral local. Os pacientes são monitorados ao lomgo de toda a vida, por meio de cistoscopia e exames citológicos de urina, para investigação de recidiva tumoral. A cistectomia radical é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tipicamente reservada para (1) o tumor que invade a muscular própria, (2) o CIS ou o câncer papilar de alto grau resistente ao BCG e (3) o CIS que se estende pela uretra prostática e pelos ductos prostáticos, onde o BCG não consegue alcançar as células neoplásicas. O câncer avançado da bexiga urinária é tratado com quimioterapia, o que constitui um paliativo, mas não é curativo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças sexualmente transmissíveis

As doenças sexualmente transmissíveis têm complicado a existência humana há séculos. Globalmente, cerca de 15 milhões de novos casos de DSTs surgem por ano e destes, quatro milhões acometem jovens entre 15 e 19 anos, e seis milhões afetam pessoas entre 20 e 24 anos. As mulheres apresentam maior probabilidade de se tornarem infectadas por uma DST e serem assintomáticas. Das 10 principais doenças infecciosas que requerem notificação aos Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nos Estados Unidos, cinco – infecção por clamídia, gonorreia, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), sífilis e hepatite B – são DSTs (Tabela 18.3). Nos Estados Unidos, as duas DSTs mais comuns são o herpes genital e a infecção por HPV genital, mas elas não precisam ser notificadas aos CDC. Várias dessas entidades, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a infecção pelo HPV, a hepatite B e a infecção pela *E. histolytica*, serão discutidas em outros capítulos.

Tabela 18.3

Classificação das Doenças Sexualmente Transmissíveis Importantes

Patógeno	Doença(s) Associada(s) — Distribuição por Gênero		
	Homens	Ambos	Mulheres
Vírus			
Vírus do herpes simples		Herpes primário e recorrente, herpes neonatal	
Vírus da hepatite B		Hepatite	
Papilomavírus humano	Câncer do pênis (alguns casos)	Condiloma acuminado, câncer anal e carcinoma de orofaringe	Displasia e câncer do colo do útero, câncer da vulva (pudendo)
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)		Síndrome da imunodeficiência adquirida	
Clamídia			
Chlamydia trachomatis	Uretrite, epididimite, proctite	Linfogranuloma venéreo	Síndrome uretral, cervicite, bartholinite, salpingite e sequelas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Micoplasmas			
Ureaplasma urealyticum	Uretrite		Cervicite
Bactéria			
Neisseria gonorrhoeae	Epididimite, prostatite, estenose uretral	Uretrite, proctite, faringite, infecção gonocócica disseminada	Cervicite, endometrite, bartholinite, salpingite e sequelas (infertilidade, gravidez ectópica, salpingite recorrente)
Treponema pallidum		Sífilis	
Haemophilus ducreyi		Cancroide	
Calymmatobacterium granulomatis		Granuloma inguinal (donovanose)	
Protozoários			
Trichomonas vaginalis	Uretrite, balanite		Vaginite

Sífilis

A sífilis, ou *lues*, é uma infecção venérea crônica causada pelo espiroqueta *Treponema pallidum*. Reconhecida de forma epidêmica pela primeira vez na Europa do século XVI, quando ficou conhecida como *a grande erupção*, a sífilis é uma infecção endêmica em todas as partes do mundo. Nos Estados Unidos, 20 mil casos de sífilis primária e secundária foram relatados aos CDC em 2014, representando o triplo de casos relatados desde o ano 2000. Esse incremento é, em parte, atribuído ao aumento da incidência em homens que mantem relações sexuais com outros homens. Durante 2013 e 2014, a incidência começou a aumentar entre as mulheres, o que torna preocupante a emergência de casos de sífilis congênita adquiridos da mãe. Uma forte disparidade racial é evidente: os afro-americanos são afetados com uma frequência 6 vezes maior do que os brancos. A sífilis também é mais comum em pacientes infectados pelo HIV, nos quais a sífilis mais provavelmente evolui para o envolvimento de órgãos e neurossífilis de forma mais rápida.

O *T. pallidum* é um microrganismo fastidioso cujo único hospedeiro natural é o ser humano. A forma mais comum de infecção é através do contato com uma lesão cutânea ou de mucosa de parceiro sexual com sífilis (primária ou secundária) em estágio inicial. O microrganismo é transmitido a partir dessas lesões durante a atividade sexual por meio

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de microfissuras na pele ou membranas mucosas do parceiro não infectado. Em casos congênitos, o *T. pallidum* é transmitido da mãe para o feto por meio da placenta, particularmente durante os estágios iniciais da infecção materna.

Uma vez introduzido no corpo, os microrganismos se disseminam rapidamente para locais distantes por meio dos vasos linfáticos e do sangue, mesmo antes do aparecimento de lesões no lugar da inoculação primária. Essa ampla disseminação é responsável pelas manifestações cíclicas da doença (Fig. 18.19), que podem ser divididas, nos adultos, em estágios primário, secundário e terciário.

- *Sífilis primária*. Várias semanas após a infecção (cerca de 21 dias), a lesão primária, denominada *cancro*, aparece no local de entrada do espiroqueta. A disseminação sistêmica dos organismos continua durante esse período, enquanto o hospedeiro monta uma resposta imune. Dois tipos de anticorpos são formados: anticorpos que estabelecem uma reação cruzada com os constituintes do hospedeiro (anticorpos não treponêmicos) e anticorpos para antígenos treponêmicos específicos. Essa resposta humoral, contudo, falha na erradicação dos organismos.
- *Sífilis secundária*. O cancro da *sífilis primária* se resolve espontaneamente em um período de 4 a 6 semanas e é seguido pela *sífilis secundária* em cerca de 25% dos pacientes não tratados. As manifestações da sífilis secundária, discutidas detalhadamente adiante, incluem linfadenopatia generalizada e lesões mucocutâneas variadas. *As lesões mucocutâneas tanto da sífilis primária quanto da secundária apresentam espiroquetas em abundância e são altamente infecciosas*. Como o cancro, as lesões da sífilis secundária se resolvem sem nenhuma terapia antimicrobiana específica, momento em que os pacientes passam a chamada *fase latente inicial da sífilis*.
- *Sífilis terciária*. Pacientes com sífilis não tratada evoluem à *fase latente tardia* assintomática da doença, definida como sendo mais de um ano após a infecção inicial. Em cerca de um terço

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dos casos, novos sintomas se desenvolvem entre os próximos 5 a 20 anos. Essa fase tardia sintomática, ou *sífilis terciária*, é marcada pelo desenvolvimento de lesões no sistema cardiovascular, no sistema nervoso central ou, com menos frequência, em outros órgãos. A demonstração de espiroquetas é muito mais difícil durante esse último estágio da doença, e os pacientes nessa fase igualmente apresentam-se menos infecciosos do que aqueles que se encontram nos estágios primário ou secundário.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

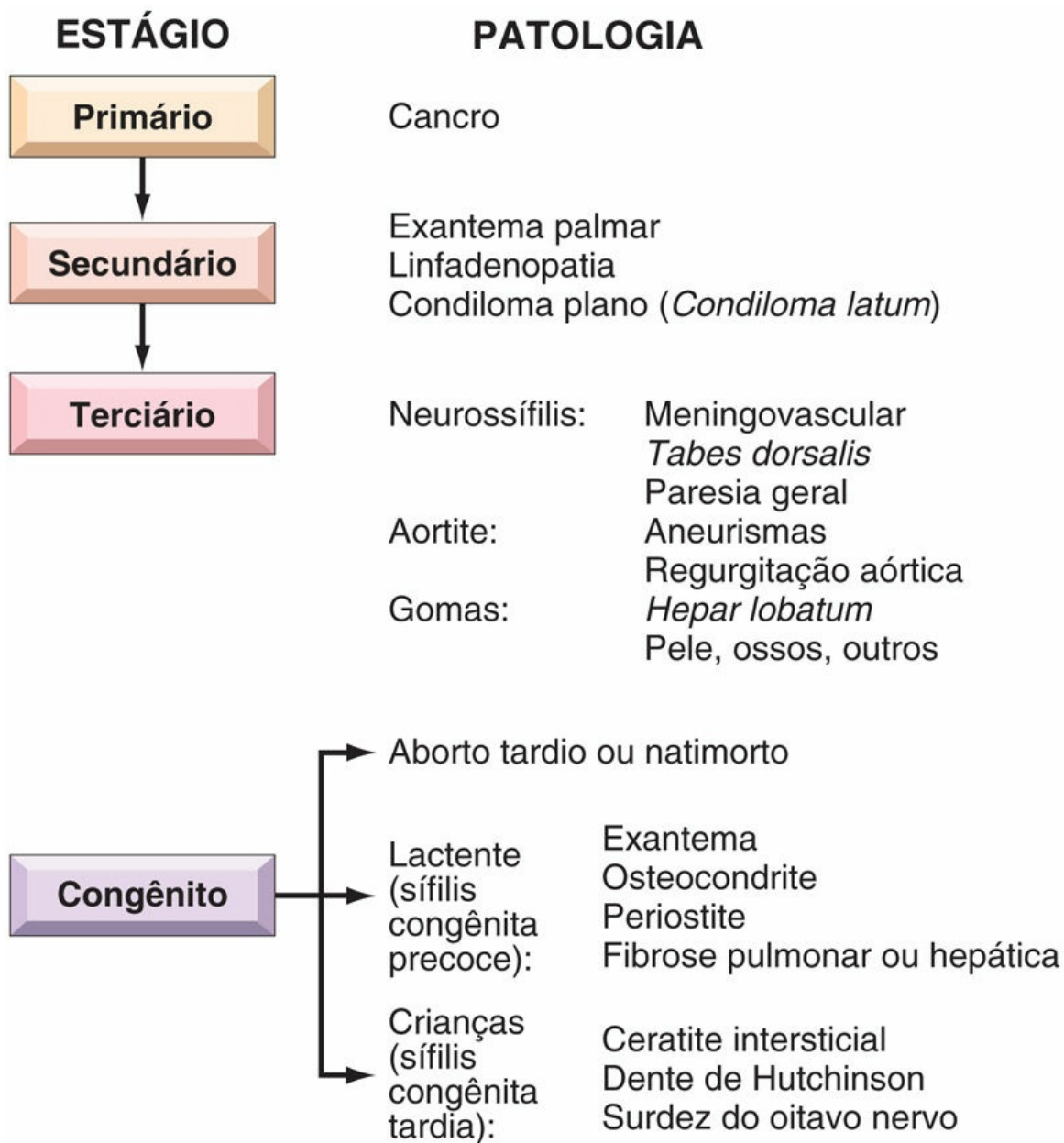



FIGURA 18.19 Manifestações multiformes da sífilis.

O *T. pallidum* pode ser transmitido da mãe infectada para o feto por meio da placenta, em qualquer momento durante a gravidez, levando ao desenvolvimento da *sífilis congênita*. A probabilidade de transmissão é maior durante os estágios iniciais (primário e secundário) da doença, quando os espiroquetas são mais numerosos. Como as manifestações da doença materna podem ser sutis, testes sorológicos de rotina para a detecção da sífilis são obrigatórios para todas as mulheres grávidas. Os sinais da sífilis congênita tipicamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

não se desenvolvem antes do quarto mês de gravidez. Na falta de tratamento, até 40% dos bebês infectados morrem no útero, tipicamente após o quarto mês. Espera-se que incidência da sífilis congênita aumente porque os índices de infecção em mulheres vêm crescendo nos últimos anos.

Morfologia

A lesão microscópica patognomônica da sífilis é uma endarterite proliferativa acompanhada por infiltrado inflamatório plasmocitário. A endarterite desempenha um papel central no dano tecidual em todos os locais envolvidos pela sífilis, mas sua patogenia não é compreendida. Não há evidência alguma de que os espiroquetas causem qualquer dano direto aos tecidos do hospedeiro. Em vez disso, acredita-se que a resposta imune do hospedeiro seja o fator responsável pela ativação e proliferação da célula endotelial, que é a marca da endarterite, que, por fim, causa fibrose perivascular e estreitamento luminal.

Tanto a **sífilis primária como a secundária** estão associadas a lesões características. O **cancro** da sífilis é caracteristicamente endurecido e é denominado "cancro duro", para distinguir-se do "cancro mole" ou cancroide, causado pelo *Haemophilus ducreyi* (discutido adiante). O cancro primário em homens geralmente ocorre na glande, coroa da glande ou região perianal. Nas mulheres, múltiplos cancros podem aparecer, geralmente, nos grandes lábios ou vagina bem como na região perianal. O cancro inicia-se como uma pequena pápula firme, indolor, entre 2 a 4 semanas após a exposição sexual, que cresce até causar uma úlcera indolor com margens endurecidas e bem definidas, e uma base limpa e úmida (Fig. 18.20). Os linfonodos regionais com frequência estão ligeiramente aumentados e firmes. O exame microscópico da úlcera revela um habitual infiltrado inflamatório linfoplasmocitáro e endarterite. Os espiroquetas são identificados em cortes histopatológicos de lesões primárias com o uso-padrão de coloração pela prata (p. ex., coloração Warthin-Starry) ou marcadores imuno-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

histoquímicos específicos para espiroquetas. Aproximadamente 2 meses após a resolução do cancro, as lesões da sífilis secundária aparecem. As manifestações da sífilis secundária são variadas, mas geralmente incluem uma combinação de aumento generalizado dos linfonodos e uma variedade de **lesões mucocutâneas**. As lesões cutâneas geralmente apresentam-se simetricamente distribuídas e podem ser maculopapulares, escamosas ou pustulosas; envolvendo caracteristicamente as **palmas das mãos e as solas dos pés**. Em áreas úmidas da pele, como a região anogenital, a parte interna das coxas e as axilas, podem aparecer lesões amplas e elevadas chamadas **condiloma *latum*** (condiloma plano) (não confundir com o condiloma acuminado causado pelo HPV, Capítulos 18 e 23). As lesões superficiais da mucosa são semelhantes ao condiloma plano e podem ocorrer em qualquer lugar, mas são particularmente comuns na cavidade bucal, faringe e genitália externa. O exame histopatológico das lesões mucocutâneas durante a segunda fase da doença revela uma *endarterite proliferativa* característica e, por meio de marcadores especiais ou imuno-histoquímica, os espiroquetas, que em geral são abundantes. A linfadenopatia é mais comum no pescoço e nas áreas inguinais. O exame histopatológico dos linfonodos aumentados exibe hiperplasia dos centros germinativos, acompanhada por número aumentado de plasmócitos ou, menos frequentemente, por granulomas ou neutrófilos. Manifestações menos comuns da sífilis secundária incluem hepatite, doença renal, doença ocular (irite) e anormalidades gastrointestinais.

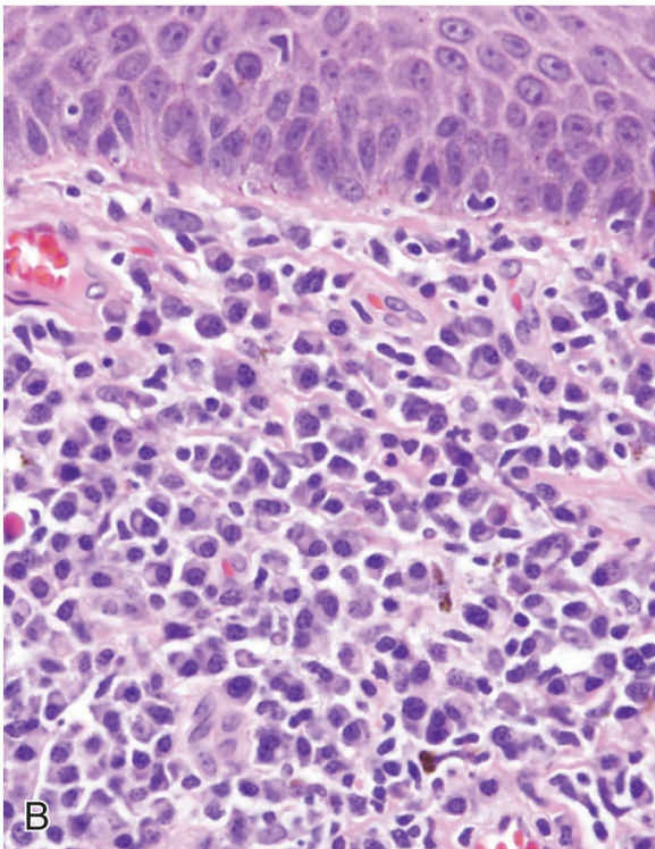
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 18.20 (A) Cancro sifilítico no escroto. As lesões são tipicamente indolores, apesar da presença de ulceração e elas se resolvem espontaneamente. (B) Os aspectos histopatológicos do cancro incluem infiltrado plasmocitário difuso abaixo do epitélio escamoso da pele.

Lesões associadas à **sífilis terciária** desenvolvem-se em cerca de um terço dos pacientes não tratados, geralmente após um período latente de 5 anos ou mais. Essas lesões são divididas em três categorias principais: sífilis cardiovascular, neurossífilis e a chamada sífilis terciária "benigna", que podem ocorrer isoladamente ou combinadas. A sífilis cardiovascular assume a forma de **aortite sifilítica** e representa mais de 80% dos casos da doença terciária; é muito mais comum em homens do que em mulheres. A aortite sifilítica é discutida no Capítulo 10. A **neurossífilis** representa 10% dos casos de sífilis terciária, mas ocorre com maior frequência em quem apresenta infecção concomitante pelo HIV; ela é discutida em detalhes no Capítulo 22. Grandes áreas de dano parenquimatoso na sífilis terciária resultam na formação de uma **goma**. Ao exame microscópico, a goma contém uma zona central de necrose coagulativa, circundada por denso tecido fibroso contendo um infiltrado inflamatório misto composto por linfócitos, plasmócitos, macrófagos ativados (células epitelióides), células gigantes ocasionais, características que indicam uma reação de hipersensibilidade tardia. As gomas ocorrem mais comumente no osso, na pele e nas membranas mucosas das vias respiratórias superiores e na boca, mas qualquer órgão pode ser afetado. Os espiroquetas raramente são identificados nas gomas. Comuns em outros tempos, as gomas se tornaram raras graças ao desenvolvimento de antibióticos eficazes, como a penicilina. Atualmente, elas são mais encontradas em pacientes com AIDS.

As manifestações da **sífilis congênita** incluem natimortalidade, sífilis infantil e sífilis congênita tardia.

- Entre os bebês natimortos, as manifestações mais comuns são hepatomegalia, anormalidades ósseas, fibrose pancreática e pneumonite. O fígado geralmente apresenta hematopoese

******ebook converter DEMO Watermarks*******

extramedular e inflamação do trato portal. As alterações ósseas incluem inflamação e ruptura das junções osteocondrais em ossos longos e, às vezes, reabsorção do osso e fibrose dos ossos chatos do crânio. Os pulmões podem se apresentar firmes e pálidos como resultado da presença de células inflamatórias e de fibrose nos septos alveolares (pneumonia alba). Os espiroquetas são facilmente observáveis nos cortes dos tecidos, através de métodos especiais de coloração.

- **Sífilis infantil** refere-se a sífilis congênita em neonatos (lactentes) que se manifesta no nascimento ou dentro dos primeiros meses de vida. Os bebês afetados apresentam rinite crônica (fungadas) e lesões mucocutâneas similares àquelas observadas em adultos com sífilis secundária. Alterações viscerais e esqueléticas semelhantes àquelas observadas em bebês natimortos também podem estar presentes.
- A **sífilis congênita tardia** refere-se aos casos de sífilis congênita não tratada e com mais de 2 anos de duração. As manifestações clássicas incluem a tríade de Hutchinson: dentes incisivos centrais entalhados em forma de V, ceratite intersticial com cegueira e surdez causada pelo dano ao oitavo nervo craniano. Outras alterações incluem a chamada "canela em sabre", causada pela inflamação crônica do periósteo da tíbia, dentes molares deformados ("molares em forma de amora"), meningite crônica, coriorretinite e goma do osso e da cartilagem nasal, o que resulta na deformidade conhecida como "nariz em sela".

Características Clínicas

A sífilis permanece altamente sensível aos antibióticos como a penicilina, cujo tratamento curto é suficiente para tratar todas as fases da doença. A sorologia é o esteio de diagnóstico. Os testes sorológicos para a sífilis incluem os testes para anticorpos não treponêmicos e antitreponêmicos. Os testes não treponêmicos medem os anticorpos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para a cardiolipina, um antígeno que está presente tanto nos tecidos do hospedeiro quanto na parede celular treponêmica *(T. pallidum)*. Esses anticorpos são detectados pelos testes de reagina plasmática rápida (RPR) e o Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). Os testes para anticorpos não treponêmicos geralmente são positivos após 4 a 6 semanas da infecção e fortemente positivos na fase secundária dela. No entanto, os resultados do teste para anticorpos não treponêmico podem reverter para negativos durante a fase terciária ou, ao contrário, às vezes, ser persistentemente positivos em alguns pacientes depois do tratamento bem-sucedido. Dois pontos adicionais, referentes aos testes para anticorpos não treponêmicos, merecem ênfase:

- Os resultados do teste para anticorpos não treponêmicos frequentemente são negativos nos estágios iniciais da doença, mesmo na presença do cancro primário. Se houver um alto grau de suspeição, estes testes devem ser repetidos em poucas semanas.
- Até 15% dos resultados positivos do VDRL não estão relacionados com a sífilis. Esses resultados falso-positivos, que podem ser agudos (transitórios) ou crônicos (persistentes), aumentam com a idade e estão associados a uma variedade de condições, incluindo a síndrome do anticorpo antifosfolipídico (Cap. 4).

Os testes para anticorpos treponêmicos também se tornam positivos entre 4 e 6 semanas após a infecção, mas, diferentemente dos testes para anticorpos não treponêmicos, geralmente permanecem positivos indefinidamente, mesmo após um tratamento bem-sucedido. Historicamente, os testes para anticorpos treponêmico têm sido utilizados para confirmar o diagnóstico de sífilis naqueles casos com teste para anticorpos não treponêmico positivos. No entanto, graças às recentes melhorias no teste, alguns centros reverteram esse algoritmo e atualmente utilizam os testes para anticorpos treponêmico para triagem e testes de anticorpo não treponêmico para confirmar o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

diagnóstico. Assim como os testes sorológicos para a infecção, certas armadilhas devem ser consideradas na interpretação destes testes, incluindo o momento do teste em relação à infecção (p. ex., demasiadamente cedo para uma resposta por anticorpos ter sido montada) e a influência da imunidade alterada, particularmente naquelas pessoas infectadas pelo HIV.

Resumo

Sífilis

- A sífilis é causada pelo *T. pallidum* e apresenta três estágios.
    - Sífilis primária: uma lesão indolor chamada cancro se desenvolve na genitália externa e ocorre conjuntamente o aumento dos linfonodos regionais.
    - Sífilis secundária: linfadenopatia generalizada e lesões mucocutâneas que podem ser maculopapulares ou assumir a forma de lesões planas elevadas, chamadas condiloma plano (condiloma *latum*).
    - Sífilis terciária: pode causar aortite proximal e insuficiência da aorta; pode afetar o cérebro, as meninges e a medula espinal; ou causar lesões granulomatosas focais, chamadas gomas, em múltiplos órgãos.
- A sífilis congênita é causada pela transmissão materna dos espiroquetas durante o parto vaginal, principalmente nos estágios primário e secundário da doença materna (o *T. pallidum* pode ser transmitido através da placenta de uma mãe infactada para o feto, em qualquer momento da gestação ou durante parto). Pode levar ao parto de um bebê natimorto ou causar danos generalizados ao tecido hepático, esplênico, pulmonar, ósseo e pancreático.
- A maioria das lesões sifilíticas exibe endarterite proliferativa e um infiltrado inflamatório rico em plasmócitos. As gomas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

apresentam uma área central de necrose cercada por infiltrados linfoplasmocitários, macrófagos ativados e fibrose.

- O esteio do diagnóstico são os testes sorológicos. Os testes para anticorpos não treponêmicos (VDRL e RPR) geralmente são positivos na doença inicial, mas podem ser negativos na doença avançada. Os resultados dos testes para anticorpos específicos do treponema tornam-se positivos mais adiante e permanecem positivos indefinidamente.

Gonorreia

A gonorreia é uma infecção sexualmente transmissível causada pela *Neisseria gonorrhoeae*. Entre as doenças de notificação compulsória nos Estados Unidos, a gonorreia representa a segunda infecção mais frequente do trato geniturinário, somente atrás da infecção pela clamídia. Com 350 mil casos relatados em 2014, permanece como um dos principais problemas de saúde pública. A coinfecção com outras DSTs é comum, particularmente por *Chlamydia trachomatis*, que é encontrada em 30% dos homens com gonorreia. A gravidade das infecções gonocócicas tem aumentado com a emergência de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a múltiplos antibióticos.

Os seres humanos são os únicos reservatórios naturais de *N. gonorrhoeae*. O microrganismo é altamente exigente, e a disseminação da infecção requer o contato direto com a mucosa de pessoa infectada, geralmente durante o intercurso sexual. As bactérias inicialmente aderem ao epitélio da mucosa, particularmente ao tipo celular transicional ou colunar, por meio de várias moléculas e estruturas de aderência associadas à membrana e estruturas chamadas *pili* (pelos) (Cap. 9). Essa aderência evita que os microrganismos sejam carreados pelos fluidos corporais, como a urina e o muco endocervical. Em seguida, os microrganismos penetram as células epiteliais e invadem os tecidos mais profundos do hospedeiro.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

A *N. gonorrhoeae* provoca reação inflamatória supurativa intensa. Nos homens, ela se manifesta mais frequentemente como um corrimento uretral purulento, associado a meato uretral edematoso e congesto. Diplococos gram-negativos, muitos no citoplasma dos neutrófilos, são facilmente identificados por coloração de Gram do exsudato purulento (Fig. 18.21). A infecção ascendente pode resultar no desenvolvimento de prostatite aguda, epididimite (Fig. 18.22) ou orquite. Os abscessos podem complicar os casos graves. Os exsudatos uretrais e endocervicais tendem a ser menos notáveis nas mulheres, embora a inflamação aguda das estruturas adjacentes, como as glândulas de Bartholin (glândulas vestibulares maiores), seja bastante comum. A infecção ascendente que envolve o útero, as tubas uterinas (trompas de Falópio) e os ovários resulta em salpingite aguda, às vezes complicada por abscessos tubo-ovarianos. O processo inflamatório agudo é seguido pelo desenvolvimento de tecido de granulação e cicatrizes, com resultantes estenoses ou outras deformidades permanentes das estruturas envolvidas, o que dá origem à doença inflamatória pélvica (Cap. 19).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

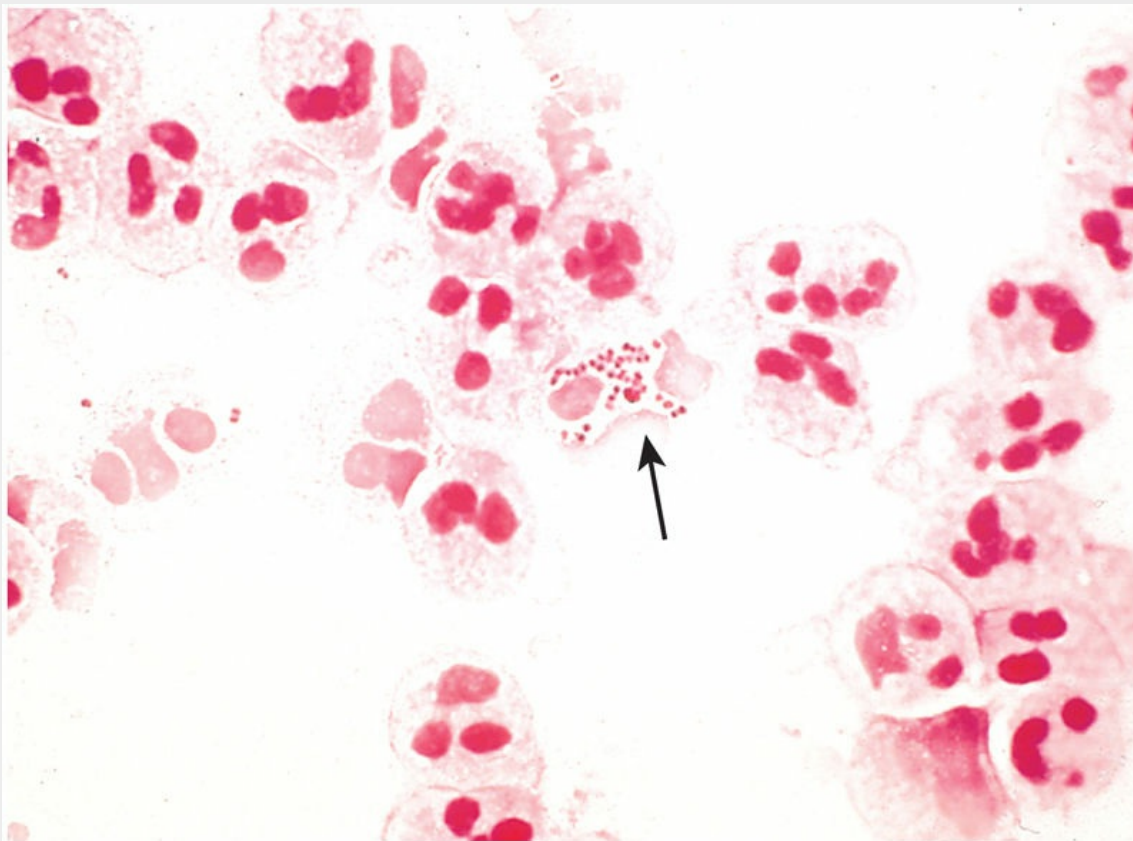



FIGURA 18.21 *Neisseria gonorrhoeae*. Coloração pelo Gram de corrimento uretral demonstrando característicos diplococos, intracelulares, gram-negativos (*seta*). (Cortesia da Dra. Rita Gander, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 18.22 Epididimite aguda causada por infecção gonocócica. O epidídimo está envolvido por um abscesso. O testículo normal é observado à direita.

Características Clínicas

Na maioria dos homens infectados, a gonorreia manifesta-se pela presença de *disúria*, *frequência urinária* e *exsudato uretral mucopurulento* em um período de 2 a 14 dias após a infecção inicial. No entanto, a infecção gonocócica uretral pode ser detectada em 40% dos contatos masculinos, assintomáticos, cuja parceira feminina apresenta gonorreia sintomática. O tratamento com a terapia antimicrobiana apropriada conduz à erradicação do microrganismo e leva à resolução dos sintomas. As infecções não tratadas podem ascender e envolver a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

próstata, as vesículas seminais, o epidídimo e os testículos. Casos negligenciados podem se tornar complicados, havendo estenose uretral crônica e, nos casos mais avançados, esterilidade permanente. Os homens não tratados também podem se tornar portadores crônicos de *N. gonorrhoeae*.

Entre as pacientes do sexo feminino, as infecções agudas adquiridas via intercurso vaginal podem ser assintomáticas ou podem estar associadas à *disúria*, *dor pélvica inferior* e *corrimento vaginal*. Os casos não tratados podem se tornar complicados pela ascendência da infecção, que leva à inflamação aguda das tubas uterinas (salpingite) e dos ovários. A cicatrização das tubas uterinas pode ocorrer, com resultante infertilidade ou risco aumentado de gravidez ectópica. A infecção gonocócica do trato genital superior pode se espalhar pela cavidade peritoneal, onde o exsudato pode se estender da goteira parieto-cólica direita até a cúpula do fígado, o que resultaria em peri-hepatite gonocócica. Dependendo da prática sexual, outros lugares de infecções primárias, tanto nos homens quanto nas mulheres, incluem a orofaringe e a área anorretal, com a resultante faringite aguda e proctite, respectivamente.

A *infecção disseminada* é muito menos comum do que a infecção local; ocorre em 0,5% a 3% dos casos de gonorreia. É mais frequente nas mulheres do que nos homens. As manifestações incluem, mais comumente, tenossinovite, artrite e lesões cutâneas hemorrágicas ou pustulares. A endocardite e a meningite são manifestações mais raras. As cepas que causam a infecção disseminada geralmente são resistentes à ação lítica do sistema complemento, mas raros pacientes com deficiências de complemento hereditárias são suscetíveis à disseminação sistêmica, independentemente da cepa infectante.

A infecção gonocócica pode ser transmitida aos bebês durante a passagem pelo canal do parto. Os neonatos afetados podem desenvolver infecção purulenta dos olhos (*oftalmia neonatal*), importante causa de cegueira no passado. A aplicação rotineira de pomada antibiótica nos olhos dos neonatos tem reduzido drasticamente esse distúrbio.

Tanto a cultura quanto vários outros testes que detectam os ácidos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nucleicos específicos do organismo podem ser utilizados para diagnosticar as infecções gonocócicas. A vantagem da cultura é que ela permite a determinação da sensibilidade ao antibiótico. Os testes baseados em ácidos nucleicos são mais rápidos e um pouco mais sensíveis do que a cultura, por isso estão sendo cada vez mais usados.

Resumo

Gonorreia

- A gonorreia é uma DST comum que afeta o trato geniturinário. O controle da disseminação requer uma resposta imune eficaz mediada pelo complemento.
- A gonorreia apresenta-se com disúria e uma corrimento uretral leitoso e purulento, embora uma alta frequência de casos seja assintomática.
- Cerca de 30% dos homens com uretrite gonocócica também estão infectados por *C. trachomatis*.
- As mulheres grávidas podem transmitir a gonorreia para os neonatos durante a passagem pelo canal do parto.
- O diagnóstico pode ser realizado por meio de cultura dos exsudatos bem como por técnicas de amplificação do ácido nucleico.

Uretrite e Cervicite Não Gonocócicas

A uretrite não gonocócica (UNG) e a cervicite são as formas mais comuns de DSTs. Vários microrganismos têm sido associados à patogenia da UNG e da cervicite, incluindo *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis e Ureaplasma urealyticum*. **Nos Estados Unidos, a maioria dos casos é causada por *C. trachomatis*, e acredita-se que esse organismo seja a causa bacteriana de DSTs mais comum**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nos Estados Unidos. *Mycoplasma genitalium* é a segunda causa mais comum de UNG. A frequência relacionada com os agentes causadores varia geograficamente e em certas populações de pacientes, como a de homens que fazem sexo com outros homens. Mundialmente, quase 50% dos casos o patógeno não é identificado. Como discutido anteriormente, a infecção por gonorreia frequentemente está acompanhada por infecção por Clamídia.

C. trachomatis é uma pequena bactéria gram-negativa e um patógeno intracelular obrigatório. Existe sob duas formas. Na forma infecciosa, o *corpo elementar* é capaz de pelo menos sobreviver de forma limitada em ambiente extracelular. O corpo elementar é captado pelas células do hospedeiro, principalmente por meio de um processo de endocitose mediada por receptor. Uma vez dentro da célula, o corpo elementar se modifica para uma forma metabolicamente ativa, chamada *corpo reticulado*. Usando fontes de energia da própria célula, o corpo reticulado se replica e gera novos corpos elementares capazes de infectar outras células, cujo tropismo é por células epiteliais colunares.

As infecções pela *C. trachomatis* podem estar associadas à ampla variação nos aspectos clínicos que são quase indistinguíveis daqueles causados pela *N. gonorrhoeae*. Clinicamente, 1 a 5 semanas pós-exposição, os pacientes geralmente apresentam disúria com ou sem corrimento uretral. Os pacientes podem desenvolver epididimite, prostatite, doença inflamatória pélvica, faringite, conjuntivite, inflamação peri-hepática e, entre pessoas praticantes de sexo anal, proctite. É a causa mais comum de epididimite em homens jovens. Semelhante aos gonococos, uma grande porcentagem tanto de homens como de mulheres é assintomática. *C. trachomatis* também causa o linfogranuloma venéreo (LGV), discutido na próxima seção. A infecção pode ser transmitida aos neonatos durante o parto vaginal, sendo que até 15% dos recém-nascidos expostos desenvolvem pneumonia por clamídia e 50% desenvolvem conjuntivite por clamídia.

Os aspectos morfológicos e clínicos da infecção por clamídia, com exceção do linfogranuloma venéreo, são praticamente idênticos aos da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gonorreia. A infecção primária é caracterizada por corrimento aquoso a mucopurulento que contém predominância de neutrófilos. Os microrganismos não são visíveis em cortes corados por Gram. Ao contrário dos gonococos, a *C. trachomatis* não pode ser isolada com o uso dos meios de cultura convencionais. O diagnóstico é mais bem sucedido por meio de testes de amplificação do ácido nucleico na urina coletada, que atualmente se tornou o padrão-ouro. Outra manifestação importante da infecção por clamídia é a *artrite reativa* (anteriormente conhecida como *síndrome de Reiter*), predominantemente em pacientes que são HLA-B27-positivos. Essa condição tipicamente se manifesta como uma combinação de uretrite, conjuntivite, artrite e lesões mucocutâneas generalizadas.

 Resumo

Uretrite não gonocócica e cervicite

- A UNG e a cervicite são as formas mais comuns de DSTs. A maioria dos casos é causada por *C. trachomatis*, e os demais, por *T. vaginalis*, *M. genitalium* e *U. urealyticum*.
- *C. trachomatis* é uma bactéria intracelular gram-negativa que causa uma doença clinicamente indistinguível da gonorreia, tanto em homens quanto em mulheres. O diagnóstico pode ser realizado por amplificação de ácidos nucleicos a partir de amostras de urina ou esfregações vaginais.
- Em pacientes HLA-B27-positivos, a infecção por *C. trachomatis* pode causar artrite reativa acompanhada por conjuntivite e lesões mucocutâneas generalizadas.

Linfogranuloma Venéreo

O linfogranuloma venéreo (LGV) é uma doença ulcerativa crônica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

causada por certas cepas da *C. trachomatis* que são diferentes das que causam UNG e cervicite comuns, já discutidas. É uma doença endêmica em partes da Ásia, da África, da região do Caribe e da América do Sul. Um aumento na incidência foi descrito nos últimos 15 anos devido, em grande parte, por infecções em homens que fazem sexo com homens, que muitas vezes estão coinfectados pelo HIV. Como no caso de granuloma inguinal (discutido mais adiante), casos esporádicos de LGV são mais frequentemente observados entre indivíduos com múltiplos parceiros sexuais.

Morfologia

O LGV pode apresentar-se como uma uretrite inespecífica ou lesões papulares ou ulcerativas que envolvem a genitália inferior. Subsequentemente, há linfadenopatia femoral e/ou inguinal dolorosa, tipicamente unilateral, e frequentemente associada a trajetos fistulosos. A proctocolite também pode ser vista. As lesões apresentam **resposta inflamatória mista neutrofílica e granulomatosa**. Podem ser observadas várias inclusões clamidiais no citoplasma das células epiteliais ou células inflamatórias com métodos especiais de coloração. A linfadenopatia regional é comum e, geralmente, aparece em um período de 30 dias após a infecção. O envolvimento de linfonodos é caracterizado por uma reação inflamatória granulomatosa associada a focos irregulares (quanto à forma) de necrose e infiltração neutrofílica (**abscessos estrelados**). Com o tempo, as reações inflamatórias originam uma fibrose extensa que pode causar obstrução linfática local e estenose, o que produz um **linfedema**.

Características Clínicas

Dentro de 1 a 2 semanas de exposição, a infecção primária aparece no local de inoculação sob a forma de úlcera genital ou reação inflamatória da mucosa. Estas lesões primárias curam espontaneamente, mas os microrganismos desses locais são drenados

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aos linfonodos, provocando uma linfadenite necrosante 2 a 6 semanas após a exposição inicial. A linfadenite é unilateral e dolorosa e pode desencadear a formação de um abscesso. Às vezes, os abcessos se rompem, espalhando o processo inflamatório para os tecidos moles circunjacentes. As infecções retais podem progredir para proctocolite, associada a dor, constipação, febre e sangramento, características que imitam a doença inflamatória intestinal. Se não tratadas, podem ocorrer fissuras retais e estenose secundariamente ao processo inflamatório e fibrose.

O diagnóstico de LGV é difícil porque os testes laboratoriais não são padronizados e os testes sorológicos apresentam baixa especificidade. Tal como em outras infecções por clamídia, os testes de amplificação de ácido nucleico apresentam a maior sensibilidade e especificidade e se tornaram mais amplamente disponíveis. Os testes sorológicos e a cultura são menos sensíveis, mas ainda são usados, particularmente em áreas onde os testes de amplificação de ácido nucleico não estão disponíveis.

Cancroide (Cancro Mole)

O cancroide, algumas vezes denominado "terceira" doença venérea (atrás da sífilis e da gonorreia), é uma infecção ulcerativa aguda causada pelo *Haemophilus ducreyi*, um pequeno cocobacilo gram-negativo. A doença é mais comum em áreas tropicais e subtropicais, e prevalente em grupos socioeconômicos menos favorecidos, particularmente entre homens que mantêm contato regular com profissionais do sexo. **O cancroide é uma das causas mais comuns de úlceras genitais na África e no sudeste asiático, onde age como um importante cofator na transmissão do HIV**. O cancroide provavelmente é subdiagnosticado nos Estados Unidos, pois muitas clínicas de DSTs não contam com meios para isolar o *H. ducreyi*, e os testes baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) não são amplamente disponíveis.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

A lesão primária do cancroide é observada incialmente como uma pápula que rapidamente se rompe formando uma úlcera. Microscopicamente, a úlcera do cancroide apresenta uma zona superficial de debris neutrofílicos e fibrina, com uma zona subjacente de tecidos de granulação com necrose e vasos trombosados. Um infiltrado inflamatório linfoplasmocitário denso está presente abaixo da camada de tecido de granulação. Secundariamente envolvidos, os linfonodos de drenagem também exibem inflamação necrosante que frequentemente progride para a formação de um abscesso.

Características Clínicas

A lesão primária do cancroide aparece dentro de 4 a 7 dias após a inoculação. Nos pacientes do sexo masculino, a lesão primária geralmente surge no pênis; nas pacientes do sexo feminino, a maioria das lesões ocorre na vagina ou na área periuretral. Após uma evolução de vários dias, a superfície da lesão primária torna-se erodida e há o desenvolvimento de uma úlcera irregular, que tende a ser mais dolorosa nos homens do que nas mulheres. Os linfonodos regionais, particularmente na região inguinal, exibem aumento de tamanho e tornam-se dolorosos em 50% dos casos em um período de 1 a 2 semanas após a inoculação primária. Nos casos não tratados, os linfonodos inflamados e aumentados (bubões) podem sofrer erosão da pele que os recobre e produzir úlceras crônicas que drenam. O diagnóstico definitivo do cancroide requer a identificação do *H. ducreyi* por meios especiais de cultura que não são amplamente disponíveis de forma comercial; e mesmo quando esses meios são utilizados, a sensibilidade é menor que 80%. Portanto, o diagnóstico geralmente baseia-se somente nas evidências clínicas e macroscópicas.

Granuloma Inguinal

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O granuloma inguinal é uma doença inflamatória crônica causada pelo *Calymmatobacterium granulomatis*, um cocobacilo diminuto encapsulado relacionado com o gênero *Klebsiella*. Essa doença é incomum nos Estados Unidos e na Europa Ocidental, mas é endêmica em áreas rurais de certas regiões tropicais e subtropicais. Quando ocorre em centros urbanos, a transmissão do *C. granulomatis* geralmente está associada a histórico de múltiplos parceiros sexuais. Os casos não tratados são caracterizados por cicatrizes extensas, frequentemente associadas a obstrução linfática e linfedema (elefantíase) da genitália externa. A cultura do microrganismo é difícil, e os testes baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR) não estão amplamente disponíveis.

Morfologia

O granuloma inguinal causa ulceração genital, acompanhada pelo desenvolvimento de tecido de granulação em abundância. Em casos não tratados podem aparecer cicatrizes desfigurantes, algumas vezes associada a formação de constrição uretral, vulvar ou anal. Ao contrário do cancroide, os linfonodos regionais geralmente são poupados ou exibem apenas alterações reativas inespecíficas.

O exame microscópico das lesões ativas revela hiperplasia epitelial acentuada nas margens da úlcera, às vezes parecendo um carcinoma **(hiperplasia pseudoepiteliomatosa)**. Uma mistura de neutrófilos e células inflamatórias mononucleares está presente na base da úlcera e abaixo do epitélio circundante. Os microrganismos são evidenciados nos esfregaços de exsudatos corados com método de Giemsa como diminutos cocobacilos dentro dos vacúolos nos macrófagos **(corpos de Donovan)**. Colorações pela prata (p. ex., coloração de Warthin-Starry) também podem ser usadas para evidenciar o microrganismo.

Resumo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Linfogranuloma venéreo, cancroide e granuloma inguinal

- O *LGV* é causado por sorotipos de *C. trachomatis*, que são diferentes dos que causam a uretrite não gonocócica. O LGV está associado a uretrite, lesões genitais ulcerativas, linfadenopatia e envolvimento do reto. As lesões exibem tanto inflamação aguda quanto crônica; elas progridem para fibrose, com consequente linfedema e formação de estenoses retais. O diagnóstico é feito por testes de amplificação de ácido nucleico e sorologia.
- A infecção pelo *H. ducreyi* causa uma infecção genital ulcerativa dolorosa chamada *cancroide*. O envolvimento do linfonodo inguinal ocorre em muitos casos e leva ao aumento de tamanho e ulceração. As úlceras exibem uma área superficial de inflamação aguda e necrose, com uma zona subjacente de tecido de granulação e infiltrado mononuclear. O diagnóstico é possível pela cultura do microrganismo.
- O *granuloma inguinal* é uma DST fibrosante crônica causada por *C. granulomatis*. A lesão papular inicial na genitália se expande e ulcera, com formação de estenose uretral, vulvar e anal em muitos casos. O exame microscópico revela tecido de granulação e intensa hiperplasia epitelial que pode imitar o padrão histológico do carcinoma de células escamosas. Os microrganismos são visíveis como pequenos cocobacilos intracelulares dentro dos vacúolos dos macrófagos (corpos de Donovan).

Tricomoníase

T. vaginalis é um protozoário sexualmente transmissível frequente causador de vaginite. A forma trofozoíta adere à mucosa, onde causa lesões superficiais. Nas mulheres, a infecção por *T. vaginalis* está frequentemente associada à perda da flora dos lactobacilos de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Döderlein, produtores de ácido. O tempo de incubação varia de 4 a 28 dias. A infeção pode ser assintomática ou estar associada a prurido e a abundante corrimento vaginal amarelo e espumoso. A colonização uretral pode causar frequência urinária e disúria. A infecção por *T. vaginalis* geralmente é assintomática nos homens, mas, em alguns casos, pode se manifestar como uretrite não gonocócica. O microrganismo geralmente é identificado em esfregaços de raspado vaginal.

Herpes Simples Genital

A infecção pelo herpes genital, ou herpes da genitália, é uma DST comum. De acordo com CDC, aproximadamente 800 mil pessoas são infectadas a cada ano nos Estados Unidos. Nos Estados Unidos, uma em cada seis pessoas entre as idades de 14 e 49 anos apresentam a infecção pelo HSV-2. Com uma taxa crescente de novas infecções por HSV-1, a prevalência global do herpes genital provavelmente é muito maior. Embora tanto o vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1) quanto o vírus herpes simples tipo 2 (HSV-2) possam causar infecções anogenitais ou orais, a maioria dos casos de herpes anogenitais é causada pelo HSV-2. Recentemente, no entanto, tem havido um aumento no número de infecções genitais causadas pelo HSV-1, em parte devido à crescente prática de sexo oral. A infecção pelo HSV genital pode ocorrer em qualquer população sexualmente ativa. Assim como as outras DSTs, o risco de infecção está diretamente relacionado com o número de contatos sexuais. Até 95% dos homens HIV-soropositivos, que fazem sexo com homens, são soropositivos para HSV-1 e/ou HSV-2. O HSV é transmitido quando o vírus entra em contato com a superfície da mucosa ou com a pele lesionada de um hospedeiro suscetível. Tal transmissão requer contato direto com a pessoa infectada, pois o vírus é facilmente inativado à temperatura ambiente, particularmente se for seca.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As lesões iniciais da infecção pelo HSV genital são **vesículas eritematosas dolorosas** na mucosa ou na pele da genitália inferior e nas regiões extragenitais adjacentes. A área anorretal é uma região particularmente comum de infecção primária entre homens que fazem sexo com homens. As alterações histológicas incluem a presença de **vesículas intraepiteliais** acompanhadas por debris celulares necróticos, neutrófilos e células que abrigam inclusões virais intranucleares características. A clássica inclusão Cowdry tipo A aparece como uma estrutura intranuclear homogênea, rósea a arroxeada, circundada por um halo claro. As células infectadas comumente se fundem para formar um sincício multinucleado. As inclusões se coram com os anticorpos anti-HSV, o que permite um diagnóstico rápido e específico da infecção pelo HSV em cortes histológicos ou esfregaços.

Aspectos Clínicos

Conforme mencionado anteriormente, tanto o HSV-1 quanto o HSV-2 podem causar infecção oral ou genital e ambos podem causar lesões mucocutâneas primárias ou recorrentes que são clinicamente indistinguíveis. A infecção primária pelo HSV-2 é, com frequência, assintomática ou pode causar vários sinais e sintomas. As lesões vesiculares dolorosas locais são frequentemente acompanhadas por disúria, corrimento uretral, aumento e sensibilidade dos linfonodos locais e manifestações sistêmicas, como febre, dores musculares e cefaleia. O HSV é excretado ativamente durante esse período e assim continuar até que as lesões na mucosa tenham se curado completamente. No entanto, a excreção viral assintomática pode ocorrer ao longo de 3 meses após o diagnóstico. Os sinais e sintomas podem durar por várias semanas durante a fase primária da doença. As recorrências são muito mais comuns no HSV-1 do que no HSV-2 e normalmente mais brandas e de menor duração do que no episódio primário. O diagnóstico é mais frequentemente realizado por meio de cultura viral ou amplificação de ácido nucleico a partir do fluido coletado das vesículas após a retirada de seu revestimento.

Em adultos imunocompetentes, o herpes genital geralmente não

******ebook converter DEMO Watermarks*******

apresenta risco de morte. Entretanto, o HSV é uma ameaça aos pacientes imunossuprimidos, nos quais a doença pode se desenvolver de forma disseminada fatal. Também apresenta risco de morte a infecção herpética neonatal, que ocorre em cerca da metade dos bebês que nascem por parto normal de mães que sofrem de infeção primária ou recorrente pelo HSV genital. A infecção viral é adquirida durante a passagem pelo canal do parto. Sua incidência tem aumentado paralelamente ao aumento da infecção genital pelo HSV. As manifestações do herpes neonatal variam desde o envolvimento local superficial (pele, olhos e boca) até o envolvimento do SNC, com ou sem infecção disseminada para outros órgãos como fígado e pulmões. Aproximadamente 60% dos bebês afetados morrem em decorrência da doença, e ocorre significativa morbidez em cerca da metade dos sobreviventes. Os testes que se baseiam na PCR são mais sensíveis e constituem o método preferencial para o diagnóstico de encefalite.

Infecção pelo Papilomavírus Humano

O HPV causa uma série de proliferações escamosas no trato genital, incluindo o condiloma acuminado, assim como várias lesões pré-malignas que comumente se transformam em carcinomas. O local mais comumente envolvido é o colo do útero (Cap. 19), mas também ocorre no pênis, na vulva (pudendo feminino) e nas tonsilas orofaríngeas e conjuntiva. Os condilomas acuminados, também conhecidos como *verrugas venéreas*, são causados pelos tipos 6 e 11 do HPV. Essas lesões ocorrem no pênis e nos genitais femininos. Elas não devem ser confundidas com o condiloma plano da sífilis secundária (condiloma *latum*). A infecção genital pelo HPV pode ser transmitida aos neonatos durante o parto vaginal. Papilomas recorrentes e potencialmente fatais do trato respiratório superior podem se desenvolver subsequentemente nos bebês afetados.

Morfologia

Nos homens, o condiloma acuminado geralmente ocorre no sulco

******ebook converter DEMO Watermarks*******

coronal do pênis ou na face interna do prepúcio, onde varia em relação ao tamanho e à forma, bem como de lesões sésseis a proliferações papilares grandes que medem vários centímetros de diâmetro. Nas mulheres, ocorrem comumente na vulva. Exemplos da aparência microscópica dessas lesões são apresentados no Capítulo 19.

Resumo

Infecções pelo vírus herpes simples e papilomavírus humano

- O HSV-2 e, menos comumente, o HSV-1 podem causar infecções genitais. A infecção inicial (primária) pode ser assintomática ou causar vesículas intraepiteliais eritematosas e dolorosas na mucosa e na pele da genitália externa, acompanhadas pelo aumento de dor nos linfonodos regionais. As lesões recorrentes são, em geral, menos dolorosas e extensas do que as lesões primárias.
- No exame histológico, as vesículas da infecção pelo HSV contêm células necróticas e células gigantes multinucleadas fundidas, com inclusões intranucleares (Cowdry tipo A) que se coram com os anticorpos contra o vírus.
- O herpes neonatal pode apresentar risco de morte e ocorre em neonatos de mães que apresentam herpes genital. Os bebês afetados podem desenvolver infecção herpética generalizada, frequentemente associada a encefalite e consequente alta taxa de mortalidade.
- O HPV causa muitas lesões proliferativas da mucosa genital, incluindo condiloma acuminado, lesões pré-cancerosas e cânceres invasivos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Barbieri CE, Tomlins SA. The prostate cancer genome: perspectives and potential. *Urol Oncol*. 2014;32:53: e15. [Uma revisão sobre as alterações moleculares no câncer de próstata a partir de dados recentes provenientes de sequenciamento.]

Boström PJ, Bjartell AS, Catto JW, et al. Genomic predictors of outcome in prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68:1033. [Uma revisão recente sobre biomarcadores úteis para a tomada de decisão clínica no câncer de próstata.]

Bushman W. Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2009;36:403.

Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, et al. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2014;15:e484. [Uma revisão sobre a epidemiologia e os fatores de risco do câncer de próstata e dos atuais métodos de triagem e biomarcadores.]

Czerniak B, Dinney C, McConkey D. Origins of bladder cancer. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:494. [Revisão sobre os recentes avanços na caracterização molecular do câncer de bexiga.]

Donovan B. Sexually transmitted infections other than HIV. *Lancet*. 2004;363:545. [Uma revisão clínica das DSTs.]

Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol*. 2010;183:433.

Fanfair RN, Workowski KA. Clinical update in sexually transmitted diseases–2014. *Cleve Clin J Med*. 2014;81:91. [Uma revisão atualizada e concisa com recomendações de tratamento.]

Hanna NH, Einhorn LH. Testicular câncer — discoveries and updates. *N Engl J Med*. 2014;371:2005. [Uma revisão abrangente sobre as atuais características clinicopatológicas dos tumores de células germinativas testiculares.]

Le BV, Schaeffer AJ. Genitourinary pain syndromes, prostatitis and lower urinary tract symptoms. *Urol Clin North Am*. 2009;36:527. [Uma revisão recente da etiologia, do diagnóstico, dos sintomas e do tratamento da prostatite e cistite intersticial, juntamente com síndromes de dor pélvica.]

Lee PK, Wilkins KB. Condyloma and other infections including human immunodeficiency virus. *Surg Clin North Am*. 2010;90:99.

Patel AK, Chapple CR. Medical management of lower urinary tract symptoms in men: current treatment and future approaches. *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5:211. [Este artigo esclarece a terminologia utilizada para avaliar homens com sintomas do trato urinário inferior.]

Rapley EA, Nathanson KL. Predisposition alleles for testicular germ cell tumour. *Curr Opin Genet Dev*. 2010;20:225. [Uma atualização sobre fatores de risco hereditários em tumores de células germinativas.]

Spiess PE, Horenblas S, Pagliaro LC, et al. Current concepts in penilecancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:617. [Uma revisão sistemática da epidemiologia e do tratamento atual dos cânceres do pênis.]

Sulak PJ. Sexually transmitted diseases. *Semin Reprod Med*. 2003;21:399. [Uma revisão completa das DSTs.]

---

[*] *Nota da Revisão Científica*: É importante lembrar que o quadro de sepse pode se estabelecer

******ebook converter DEMO Watermarks*******

independentemente da disseminação do foco infeccioso, uma vez que o conceito de sepse consiste em um foco infeccioso, suspeito ou identificado, associado a disfunções orgânicas. Dessa forma, a biópsia poderia predispor a disseminação hematogênica do agente infeccioso envolvido (bacteremia, por exemplo) e não necessariamente um quadro de sepse.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Sistema Genital Feminino e Mama

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pudendo feminino

O pudendo feminino (anteriormente denominado vulva) é a genitália externa feminina e inclui a pele com pêlo (lábios maiores) e mucosa (lábios menores). Os distúrbios do pudendo feminino são em sua maioria inflamatórios, o que os torna mais desconfortáveis do que graves. Os tumores malignos do pudendo, embora ofereçam risco à vida, são raros.

Vulvite

Uma das causas mais comuns de vulvite é a reação inflamatória em resposta a um estímulo exógeno, seja um irritante (dermatite de contato irritativa) ou um alérgeno (dermatite de contato alérgica). O traumatismo secundário causado pelo ato de coçar, associado ao prurido intenso, muitas vezes agrava a condição primária.

A dermatite eczematosa de contato irritativa se manifesta como pápulas/placas crostosas bem definidas, eritematosas e exsudativas, e podem ser uma reação à urina, sabonetes, detergentes, antissépticos, desodorantes ou álcool. A dermatite alérgica apresenta um aspecto clínico semelhante e pode ser desencadeada por alergia a perfumes; aditivos em cremes, loções e sabonetes; tratamentos químicos nas roupas e por outros antígenos.

A vulvite também pode ser causada por infecções que, muitas vezes, são sexualmente transmissíveis. Os agentes infecciosos mais relevantes na América do Norte são o papilomavírus humano (HPV), o agente etiológico do condiloma acuminado, da neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) e um tipo de carcinoma escamoso vulvar (discutido posteriormente); o vírus herpes simples (HSV-1 ou HSV-2), o agente do herpes genital; *N. gonorrhoeae*, uma das causas de infecção supurativa das glândulas vulvovaginais e o *Treponema pallidum*, que causa o cancro primário nos sítios de inoculação no pudendo feminino. A *Candida* também é uma causa de vulvite, porém não sexualmente transmissível.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Uma complicação importante da vulvite é a obstrução dos ductos excretores das glândulas de Bartholin. Esse bloqueio pode resultar na dilatação dolorosa das glândulas (*cisto de Bartholin*) e formação de abscesso.

Distúrbios Epiteliais Não Neoplásicos

Líquen Escleroso

O líquen escleroso é caracterizado por um adelgaçamento da epiderme, desaparecimento das cristas interpapilares, presença de uma zona acelular, uniformização, fibrose dérmica e infiltrado celular inflamatório mononuclear em faixa (Fig. 19.1). Ele se manifesta como placas brancas e lisas (denominadas *leucoplasias*) ou pápulas que, com o tempo, podem se estender e coalescer. Quando o pudendo é inteiramente afetado, os lábios tornam-se atróficos e enrijecidos, e o orifício vaginal, contraído. O líquen escleroso ocorre em todas as faixas etárias, mas acomete mais frequentemente mulheres pós-menopáusicas e meninas pré-púberes. A patogenia é incerta, mas a presença de células T ativadas no infiltrado inflamatório subepitelial e o aumento da frequência dos distúrbios≈autoimunes em mulheres afetadas sugerem uma etiologia autoimune. O líquen escleroso é benigno; no entanto, 1% a 5% das mulheres com líquen escleroso sintomático desenvolve carcinoma de células escamosas, HPV negativo, do pudendo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

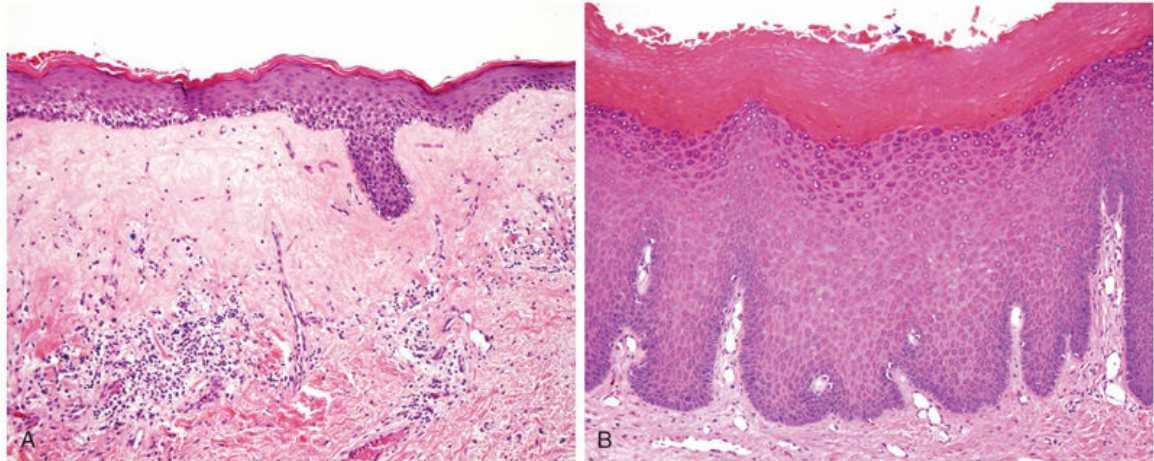



FIGURA 19.1 Distúrbios epiteliais não neoplásicos do pudendo feminino. (A) Líquen escleroso. Há um adelgaçamento marcante da epiderme, fibrose da derme superficial e células inflamatórias crônicas na derme profunda. (B) Líquen simples crônico exibindo epiderme espessada e hiperceratose.

Líquen Simples Crônico

O líquen simples crônico é marcado por espessamento epitelial (particularmente do estrato granuloso) e hiperceratose. Observa-se um aumento da atividade mitótica nas camadas basal e suprabasal; no entanto, não há nenhuma atipia epitelial (Fig. 19.1). A infiltração leucocitária na derme é eventualmente pronunciada. Essas alterações inespecíficas são consequência da irritação crônica frequentemente causada por prurido relacionado com uma dermatose inflamatória subjacente. O líquen simples crônico se manifesta como uma área de leucoplasia. Embora não tenha sido demonstrada maior predisposição ao câncer quando as lesões estão isoladas, o líquen simples crônico frequentemente está presente nas margens do câncer de pudendo, sugerindo alguma relação com a doença neoplásica.

O líquen escleroso e o líquen simples crônico podem coexistir em diferentes áreas do corpo na mesma pessoa e ambas as lesões podem se manifestar como leucoplasias. Manchas ou placas brancas similares também são observadas em uma variedade de outras dermatoses benignas, tais como a psoríase e o líquen plano (Cap. 24), bem como em lesões malignas do pudendo, como o carcinoma de células escamosas *in situ* e o carcinoma de células escamosas invasivo. Deste

******ebook converter DEMO Watermarks*******

modo, a biópsia e o exame microscópico são frequentemente necessários para diferenciar essas lesões de aspecto clínico semelhante.

Resumo

Distúrbios Epiteliais Não Neoplásicos

- O líquen escleroso é caracterizado por um epitélio atrófico, fibrose dérmica sub-epitelial e inflamação crônica em faixa.
- O líquen escleroso implica um risco ligeiramente maior de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas.
- O líquen simples crônico é caracterizado por um epitélio espessado (hiperplasia), geralmente com infiltrado inflamatório dérmico.
- As lesões do líquen escleroso e do líquen simples crônico devem ser submetidas à biópsia para diferenciá-las de modo definitivo de outras causas de leucoplasia, tais como o carcinoma de células escamosas do pudendo.

Tumores

Condilomas

Condiloma **é o nome dado a qualquer lesão verrucosa do pudendo**. A maioria dessas lesões pode ser denominada de duas formas distintas. Os *condilomas lata*, atualmente não muito observados, são lesões planas, minimamente elevadas que ocorrem na sífilis secundária (Cap. 18). Os mais comuns, os *condilomas acuminados*, podem ser papilares e distintamente elevados, ou por vezes planos e rugosos. Eles podem ocorrer em qualquer local da superfície anogenital, às vezes como lesão única, porém de modo mais frequente como lesões múltiplas. Quando localizados no pudendo, variam de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

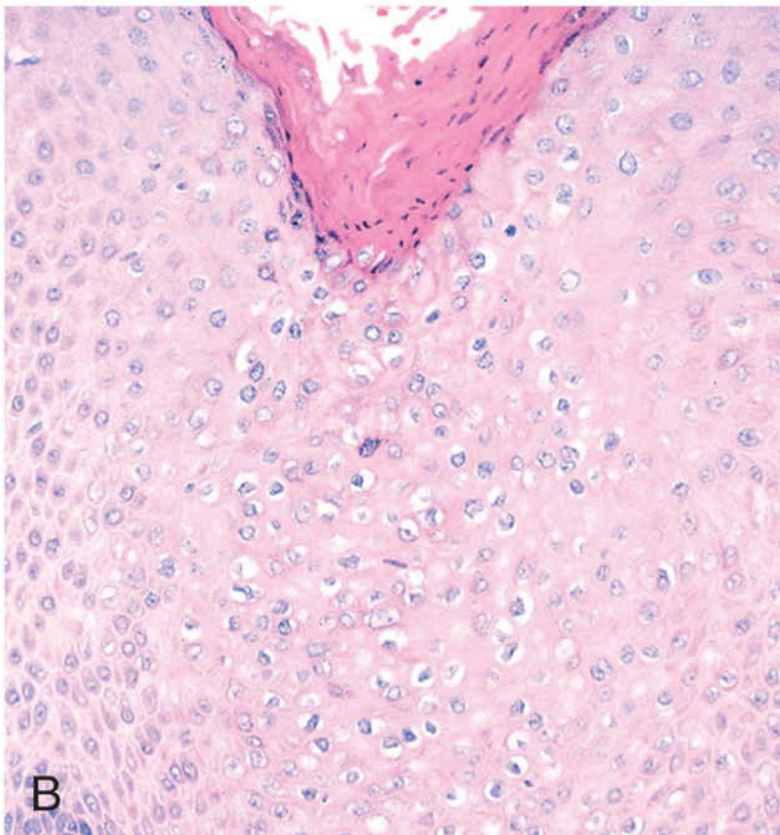
alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro, com coloração rosa-avermelhada ou marrom-rosada (Fig. 19.2). Ao exame histológico, o aspecto celular típico é a coilocitose (uma alteração citopática caracterizada por vacuolização citoplasmática perinuclear e contornos nucleares irregulares), que é uma característica da infecção por HPV (Fig. 19.2). De fato, mais de 90% dos condilomas acuminados são positivos para os subtipos 6 e 11 do HPV. O HPV é transmitido sexualmente e lesões idênticas ocorrem em homens no pênis, e ao redor do ânus em homens e mulheres. O HPV 6 e 11 são subtipos virais de baixo risco e, portanto, os condilomas do pudendo geralmente não progridem para o câncer. No entanto, as mulheres com condiloma acuminado apresentam risco de desenvolvimento de outras lesões relacionadas com o HPV na vagina e no colo do útero.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 19.2 (A) Vários condilomas no pudendo feminino. (B) Características histopatológicas do condiloma acuminado incluem a acantose, a hiperceratose e a vacuolização citoplasmática (coilocitose, centro). (A. Cortesia do Dr. Alex Ferenczy, McGill University, Montreal, Quebec, Canadá.)

Carcinoma do Pudendo Feminino

O carcinoma do pudendo representa cerca de 3% de todos os cânceres do sistema genital feminino, ocorrendo principalmente em mulheres com mais de 60 anos de idade. Aproximadamente 90% dos carcinomas são de células escamosas; os outros tumores são, principalmente, adenocarcinomas ou carcinomas de células basais.

Parecem existir duas formas distintas de carcinoma de células escamosas vulvares que diferem na patogenia e curso. A forma menos comum está relacionada com o HPV de alto risco (em especial o subtipo 16 do HPV) e ocorre em mulheres de meia-idade, principalmente as tabagistas. Esta forma é frequentemente precedida de alterações precancerosas no epitélio, denominadas neoplasia intraepitelial vulvar (NIV). Na maioria das pacientes, a NIV evolui para graus maiores de atipia e eventualmente sofre transformação para carcinoma *in situ*; no entanto, a progressão para carcinoma invasivo não é uma inevitabilidade, e pode ocorrer somente após muitos anos. Fatores ambientais, como o tabagismo e a imunodeficiência, parecem aumentar o risco de tal progressão.

Uma segunda forma de carcinoma de células escamosas ocorre em mulheres mais velhas, às vezes em continuidade a uma longa história de alterações epiteliais reativas, principalmente o líquen escleroso. É precedida por uma lesão sutil, a neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (NIV diferenciada), caracterizada por atipia citológica restrita à camada basal e ceratinização anormal. Se não for tratada, pode dar origem a um carcinoma de células escamosas ceratinizado, negativo para o HPV e bem diferenciado.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A NIV e os carcinomas vulvares precoces geralmente manifestam-se como áreas de **leucoplasia**. Em cerca de 25% dos casos, as lesões são pigmentadas devido à presença de melanina. Ao longo do tempo, essas áreas são transformadas em tumores exofíticos evidentes ou endofíticos ulcerativos. Os tumores positivos para o HPV muitas vezes são multifocais, verrucosos e tendem a ser **carcinomas de células escamosas** pouco diferenciados, enquanto os tumores negativos para o HPV são geralmente unifocais e tipicamente carcinomas de células escamosas ceratinizados bem diferenciados.

Ambas as formas de carcinoma vulvar tendem a permanecer restritas ao seu local de origem por alguns anos, mas por fim invadem e se espalham, na maioria das vezes primeiro para os nódulos regionais. O risco de metástase possui relação com a profundidade da invasão. Tal como acontece com a maioria dos carcinomas, o prognóstico é dependente do estadiamentotumoral. A sobrevida global de cinco anos é de 70% a 93% em pacientes com linfonodos negativos, porém diminui para 25% a 41% em pacientes com metástases linfonodais.

Doença de Paget Extramamária

A doença de Paget consiste em uma proliferação intraepidérmica de células epiteliais que pode ocorrer na pele do pudendo ou no mamilo da mama (descrita posteriormente). No entanto, ao contrário da mama, onde a doença de Paget é praticamente sempre associada a um carcinoma subjacente, apenas uma minoria dos casos de doença de Paget vulvar (extramamária) apresenta um tumor subjacente. Em vez disso, as células de Paget vulvares mais comumente parecem surgir das células progenitoras epidérmicas.

A doença de Paget manifesta-se como uma placa crostosa, escamosa e vermelha, que pode imitar a aparência de uma dermatite inflamatória. Ao exame histológico, células grandes com citoplasma finamente granular, abundante e pálido, além de vacúolos citoplasmáticos ocasionais, se infiltram na epiderme, sozinhas ou em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

grupos (Fig. 19.3). A presença de mucina, como detectada pela coloração ácido periódico de Schiff (PAS), é útil na distinção entre a doença de Paget e o melanoma vulvar, o qual não possui mucina.

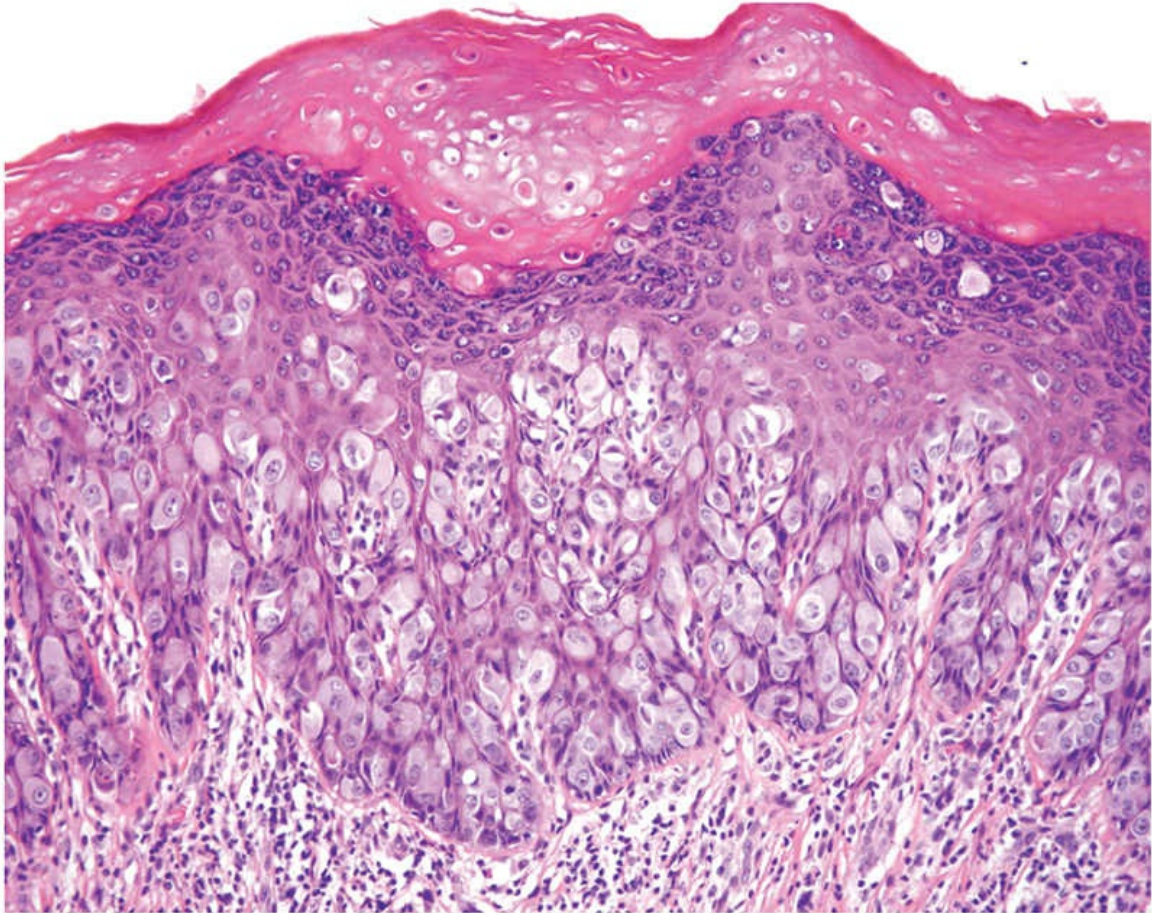



FIGURA 19.3 Doença de Paget do pudendo. Observam-se células grandes tumorais com citoplasma rosa pálido infiltrando a epiderme. Células inflamatórias crônicas estão presentes na derme subjacente.

A doença de Paget intraepidérmica pode persistir por anos ou mesmo por décadas sem evidências de invasão. No entanto, quando há um tumor associado envolvendo anexos da pele, as células de Paget podem invadir localmente e, por fim, causar metástase. Após a ocorrência da metástase, o prognóstico é ruim.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Tumores Do Pudendo Feminino

- Carcinomas de células escamosas vulvares relacionados com o HPV geralmente são lesões pouco diferenciadas e às vezes multifocais. Eles costumam evoluir a partir de uma neoplasia intraepitelial vulvar (NIV).
- Carcinomas de células escamosas vulvares não relacionados com o HPV ocorrem em mulheres mais velhas, geralmente são bem diferenciados e unifocais. Frequentemente são precedidos por neoplasias intraepiteliais vulvares "diferenciadas" associadas ao líquen escleroso.
- A doença de Paget vulvar se manifesta por placa escamosa e vermelha causada pela proliferação de células epiteliais dentro da epiderme; geralmente não há carcinoma subjacente, ao contrário da doença de Paget do mamilo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Vagina

Em mulheres adultas, a vagina raramente é um local de doença primária. Mais frequentemente, é acometida secundariamente, por câncer ou infecções decorrentes de órgãos adjacentes (p. ex., colo do útero, pudendo, bexiga, reto).

Felizmente, as anomalias congênitas da vagina são incomuns e incluem entidades como a ausência total da vagina, vagina septada ou dupla (geralmente associada a colo do útero septado e, às vezes, ao útero septado) e cistos do ducto de Gartner laterais congênitos, decorrentes da persistência de remanescentes do ducto de Wolff.

Vaginite

A vaginite é uma condição comum, geralmente transitória e sem consequência clínica. Está associada à produção de corrimento vaginal (leucorreia). Uma grande variedade de microrganismos está envolvida, incluindo bactérias, fungos e parasitas. Muitos são comensais normais que se tornam patogênicos apenas em casos de desenvolvimento de diabetes, antibioticoterapia sistêmica (que causa perturbação da flora microbiana normal), imunodeficiência, gravidez ou aborto recente. Nos adultos, a infecção gonorreica primária da vagina é incomum. Os outros microrganismos dignos de menção, por serem agressores frequentes, são a *Candida albicans* e o *Trichomonas vaginalis*. A vaginite por Candida (monilial) é caracterizada por corrimento branco coalhado. Esse microrganismo é parte da flora vaginal normal em cerca de 5% das mulheres, de modo que o desenvolvimento de infecção sintomática quase sempre envolve um dos fatores predisponentes citados anteriormente ou uma superinfecção por uma cepa nova e mais agressiva. O *T. vaginalis* é sexualmente transmissível; produz um corrimento aquoso e abundante verde-acinzentado onde os parasitas podem ser identificados por microscopia. O *Trichomonas* também pode ser detectado em cerca de 10% das mulheres assintomáticas, portanto, a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

infecção ativa geralmente decorre da transmissão sexual de uma nova cepa.

Neoplasias malignas

Carcinoma de Células Escamosas

O carcinoma de células escamosas da vagina é um câncer extremamente incomum que normalmente ocorre em mulheres com mais de 60 anos de idade. Os fatores de risco são semelhantes aqueles associados ao carcinoma do colo do útero (discutido adiante). A neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) é uma lesão precursora que está quase sempre associada à infecção pelo HPV. O carcinoma de células escamosas invasivo da vagina está associado à presença de DNA do HPV em mais da metade dos casos, presumivelmente derivado de uma NIVA positiva para HPV.

Adenocarcinoma de Células Claras

Em 1970, o adenocarcinoma de células claras, um tumor muito raro, foi identificado em um grupo de mulheres jovens cujas mães ingeriram dietilestilbestrol durante a gravidez para prevenir ameaça de aborto. Estudos de acompanhamento determinaram que a incidência desse tumor em pessoas expostas ao dietilestilbestrol no útero é baixa (menos de um por 1.000, embora cerca de 40 vezes maior do que na população não exposta). Em cerca de um terço das mulheres expostas, pequenas inclusões glandulares ou microcísticas se desenvolveram na mucosa vaginal. Essas lesões são detectadas como focos vermelhos de aparência granular, que ao exame histológico são revestidos por células colunares mucossecretoras ou ciliadas. Essa condição é denominada adenose vaginal, uma lesão benigna, porém de diagnóstico relevante, pois é a partir de tais lesões precursoras que surge o adenocarcinoma de células claras.

Sarcoma Botrioide

O sarcoma botrioide (rabdomiossarcoma embrionário) é uma forma rara de câncer primário da vagina que se manifesta como massas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

polipoides moles. Geralmente é encontrado em lactentes e em crianças menores de cinco anos de idade, porém pode ser detectado também em mulheres jovens, ainda que incomum. Também pode ocorrer em outros locais, como bexiga urinária e os ductos biliares. Essas lesões são discutidas posteriormente juntamente com outros tumores de tecidos moles no Capítulo 21.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Colo do Útero

A maioria das lesões cervicais correspodem a inflamações relativamente banais (cervicites), porém o colo do útero também é o local de um dos cânceres mais comuns em mulheres em todo o mundo.

Cervicite

As condições inflamatórias do colo do útero são extremamente comuns e podem estar associadas a corrimento vaginal purulento. As cervicites podem ser subclassificadas como infecciosas ou não infecciosas, embora a diferenciação seja difícil devido à presença de uma flora vaginal normal que inclui aeróbios e anaeróbios vaginais incidentais, estreptococos, estafilococos, enterococos, *Escherichia coli* e *Candida* spp.

Muito mais importantes são a *Chlamydia tracomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *T. vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, HSV-2 (o agente do herpes genital) e certos tipos de HPV, sendo que todos são, frequentemente, sexualmente transmissíveis. O *C. trachomatis* é de longe o mais comum desses patógenos, representando até 40% dos casos de cervicite encontrados em clínicas de doenças sexualmente transmissíveis. Embora menos comuns, as infecções herpéticas são dignas de nota porque a transmissão entre bebê e mãe durante o parto pode resultar em infecção herpética sistêmica grave e, às vezes, fatal no recém-nascido.

A cervicite geralmente é evidente no exame de rotina ou se destaca devido à leucorreia. Muitas vezes é tratada empiricamente com antibióticos que são ativos contra a clamídia e o gonococo. Em alguns casos, os testes de amplificação do ácido nucleico, a partir de amostras do fluido vaginal, são utilizados para identificar a presença desses organismos, bem como do *Trichomonas vaginalis*.

Neoplasia do colo do útero

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A maioria dos tumores de colo do útero é de origem epitelial e é causada por subtipos oncogênicos de HPV. Durante o desenvolvimento, o epitélio colunar mucossecretor da endocérvice é unido ao revestimento epitelial escamoso da ectocérvice no óstio do colo do útero. Com o início da puberdade, a junção escamocolunar sofre eversão, tornando o epitélio colunar visível na ectocérvice. As células colunares expostas, no entanto, eventualmente sofrem metaplasia escamosa, formando uma região denominada zona de transformação, onde muitas vezes surgem tumores (Fig. 19.4).

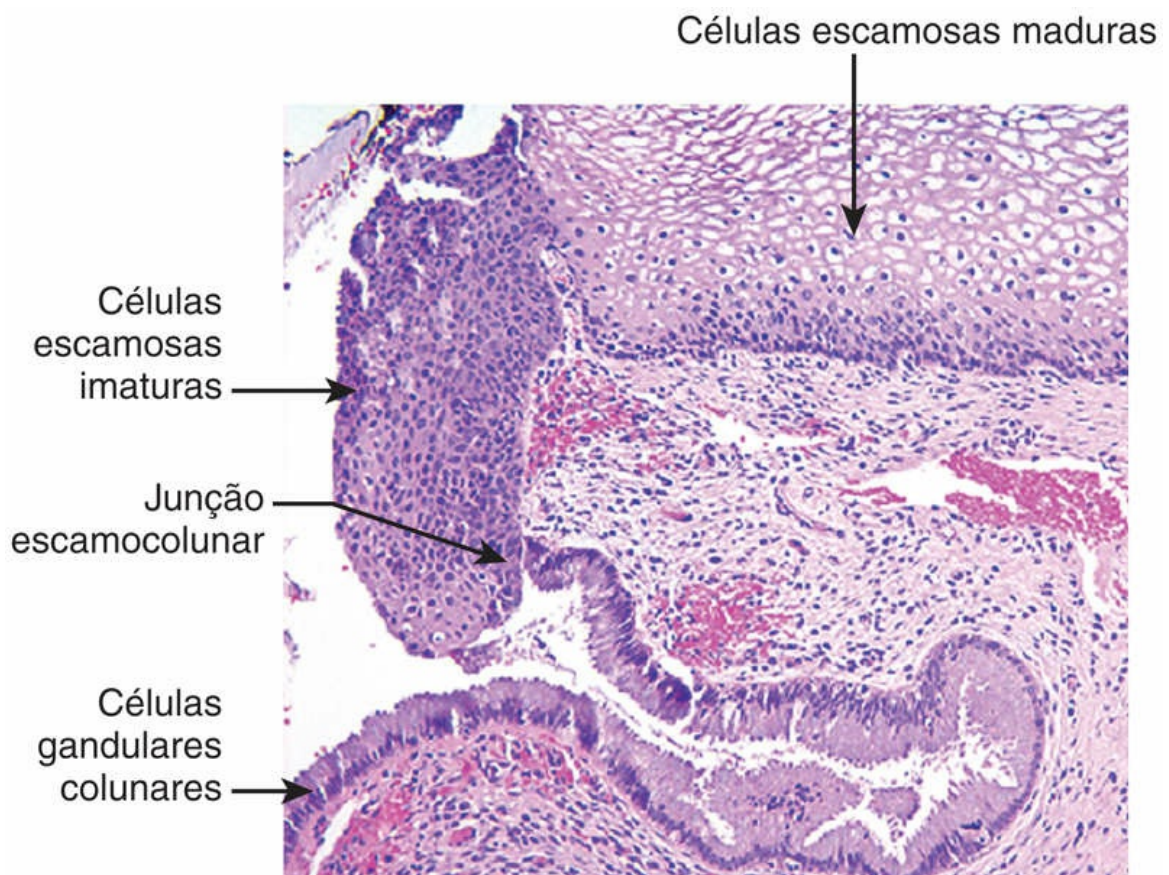



FIGURA 19.4 Zona de transformação do colo do útero mostrando a transição do epitélio escamoso glicogenado maduro para células escamosas metaplásicas imaturas e para o epitélio glandular endocervical colunar.

Patogenia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O HPV, o agente etiológico da neoplasia cervical, possui tropismo pelas células escamosas imaturas da zona de transformação. A maioria das infecções por HPV é transitória e eliminada em poucos meses pela resposta imune do hospedeiro. No entanto, um subconjunto de infecções persiste e algumas delas causam lesões intraepiteliais escamosas (LIEs), lesões precursoras a partir das quais a maior parte dos carcinomas invasivos do colo do útero se desenvolve.

O HPV é detectável por métodos moleculares em praticamente todos os casos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e carcinoma do colo do útero. Fatores de risco importantes para o desenvolvimento da NIC e do carcinoma invasivo estão, portanto, diretamente relacionados com a exposição ao HPV e incluem:

- Idade precoce na primeira relação sexual.
- Múltiplos parceiros sexuais.
- Parceiro masculino com múltiplos parceiros sexuais anteriores.
- Infecção persistente por papilomavírus de alto risco.

Como a maioria dos outros vírus de DNA, o HPV usa as DNA polimerases das células hospedeiras para replicar seu genoma e produzir virions. Os virions são liberados na superfície da mucosa escamosa, mas, em circunstâncias normais, a maturação das células escamosas é acompanhada pela parada da replicação do DNA, o que evita a produção de vírus. O HPV "resolve" esse problema através da ação de duas oncoproteínas virais, E6 e E7. **As proteínas E6 e E7 das variantes de "alto risco" do HPV inibem p53 e RB, respectivamente** (Cap. 6), dois potentes supressores de tumor que atuam inibindo a divisão de células escamosas à medida que sofrem maturação. Deste modo, as oncoproteínas E6 e E7 possuem um papel central no ciclo de vida do HPV e explicam, em grande parte, a atividade carcinogênica do HPV no colo do útero e em outros locais que são susceptíveis a infecção por HPV (p. ex., pudendo feminino, pênis, orofaringe).

As variantes do HPV são classificadas como tipos de alto ou baixo risco com base em sua propensão para induzir a carcinogênese. A infecção por HPV de alto risco é o fator de risco mais importante para

******ebook converter DEMO Watermarks*******

o desenvolvimento da LIE, a qual pode progredir para carcinoma. Duas viroses de HPV de alto risco, tipos 16 e 18, são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de LIE e carcinoma cervical. Em geral, as infecções por tipos de HPV de alto risco são mais propensas a persistir, o que é um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma. Esses subtipos de HPV também apresentam propensão a se integrar ao genoma da célula hospedeira, um evento que está ligado à progressão para carcinoma. Variantes de HPV de baixo risco (p. ex., tipos 6 e 11) estão associadas ao desenvolvimento de condilomas do trato genital inferior (Fig. 19.5); em contraste, expressam variantes E6 e E7 com atividades diferentes ou mais fracas e não se integram ao genoma do hospedeiro, permanecendo em vez disso como DNA viral epissômico livre. Apesar da forte associação da infecção pelo HPV com o câncer do colo do útero, o HPV não é suficiente para conduzir o processo neoplásico. Como mencionado anteriormente, as lesões precursoras de alto grau infectadas por HPV não progridem invariavelmente para câncer invasivo. Diversos outros fatores tais como o estado imune e hormonal, bem como a coinfecção por outros agentes sexualmente transmissíveis são suspeitos de desempenhar um papel na carcinogênese. Coletivamente, esses fatores favorecem a aquisição de mutações somáticas que envolvem tanto os oncogenes como os genes supressores de tumores. A integração viral parece contribuir para a transformação de duas maneiras: 1) a integração sempre interrompe um gene do HPV que regula negativamente a E6 e E7, o que leva à sua expressão aumentada e 2) às vezes o HPV se integra próximo a um oncogene de célula hospedeira, como o *MYC*, levando também a sua superexpressão.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

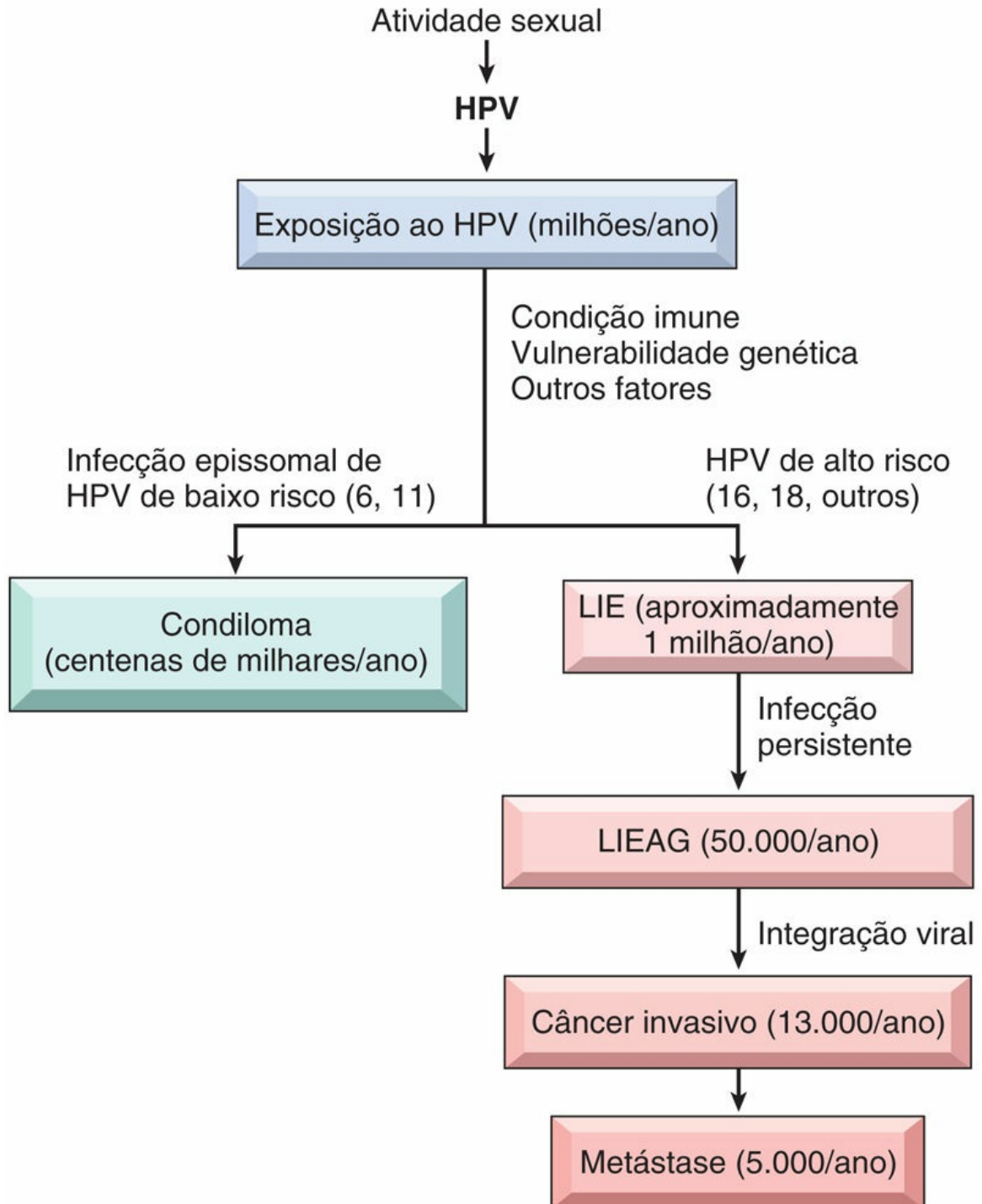



FIGURA 19.5 Possíveis consequências da infecção pelo papilomavírus humano (HPV). A progressão é associada à integração do vírus e à aquisição de mutações adicionais, como discutido no texto. *LIE*, lesão intraepitelial escamosa; *LIEAG*, lesão intraepitelial cervical de alto grau.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Lesão Intraepitelial Escamosa (LIE – Lesão Intraepitelial Cervical)

A carcinogênese relacionada com o HPV se inicia com a alteração epitelial pré-cancerosa denominada LIE, que geralmente precede o desenvolvimento de um câncer evidente por muitos anos, por vezes décadas. Em consonância com essa ideia, a incidência da LIE atinge o ponto máximo por volta dos 30 anos de idade, enquanto que o carcinoma invasivo atinge seu ponto máximo por volta dos 45 anos de idade.

A classificação das lesões precursoras cervicais evoluiu com o passar do tempo. A terminologia atual baseada em um sistema de dois níveis reflete não apenas a biologia da doença, mas também o tratamento das pacientes, e substituiu um sistema de três níveis.

- A LIE é subdividida em lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG), ainda frequentemente referida como neoplasia intraepitelial cervical I (NIC I) e lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG), abrangendo a neoplasia intraepitelial cervical II e III (NIC II e III) do sistema anterior de três níveis.
- A LIEBG está associada à infecção produtiva pelo HPV e não progride diretamente para carcinoma invasivo. Na verdade, a maioria das LIEBGs regride e apenas uma pequena percentagem evolui para LIEAG.
- A LIEAG apresenta aumento da proliferação, maturação epitelial interrompida e menores níveis de replicação viral. A LIEBG não é tratada como uma lesão pré-maligna, enquanto que a LIEAG é considerada de alto risco de progressão para o carcinoma.

Destaca-se que a LIEBG é 10 vezes mais comum do que a LIEAG e embora as LIEAGs sejam pré-cancerosas, a maior parte dessas lesões não progride para o câncer e pode até mesmo regredir. O tratamento da paciente baseia-se no diagnóstico histopatológico, conforme discutido mais adiante. Conforme mostrado na Tabela 19.1, a decisão de tratar a LIEAG e acompanhar a LIEBG é baseada em diferenças nas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

histórias naturais desses dois grupos de lesões.

Tabela 19.1

História Natural das Lesões Intraepiteliais Escamosas (LIEs)

Lesão	Regridem	Persistem	Progridem
LIEBG (NIC I)	60%	30%	10% (para LIEAG)
LIEAG (NIC II, III)	30%	60%	10% (para carcinoma)*

LIEBG, LIE de baixo grau; *LIEAG*, LIE de alto grau.

* Progressão dentro de 10 anos.

Lesões pré-cancerosas do colo do útero estão associadas a anormalidades em preparações citológicas que podem ser detectadas muito antes que qualquer anormalidade seja visível na inspeção macroscópica. A detecção precoce da LIE é a razão para o exame de Papanicolaou (PAP), no qual as células são raspadas da zona de transformação e examinadas microscopicamente. **O esfregaço de Papanicolaou continua sendo o exame de triagem para o câncer mais bem-sucedido já desenvolvido.** Nos Estados Unidos, a triagem pelo esfregaço de PAP reduziu drasticamente a incidência de tumores invasivos do colo do útero para cerca de 13 mil casos por ano, com mortalidade de aproximadamente 4.000 pessoas por ano; na verdade, o câncer do colo do útero não está mais classificado entre as 10 principais causas de morte por câncer em mulheres americanas. Paradoxalmente, a incidência da LIE aumentou, e seu nível atual é de mais de 50 mil casos por ano. O aumento da detecção certamente contribuiu para esse fato. A FDA aprovou o teste para detecção do DNA do HPV em esfregaços do colo do útero. Este teste é altamente sensível, mas tem menor especificidade do que o exame de PAP e as diretrizes específicas para sua utilização não foram bem estabelecidas. Vale ressaltar que, enquanto a maioria das mulheres adquire infecções por HPV no início dos seus 20 anos, estas geralmente são suprimidas pelo sistema imune e nunca progridem para LIE, processo que ocorre ao longo de muitos anos. Por esta razão, o rastreamento do DNA do HPV é recomendado somente para mulheres com 30 anos ou mais, pois um teste positivo nessa idade é mais provável de identificar um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

indivíduo com uma infecção persistente, a qual pode levar ao desenvolvimento de neoplasia no colo do útero.

A vacina quadrivalente contra o HPV para os tipos 6, 11, 16 e 18 e a mais recentemente desenvolvida contra o tipo 9 são muito eficazes na prevenção de infecções por HPV e, com isso, espera-se observar uma redução significativa na frequência das verrugas genitais e cânceres de colo de útero associados a esses genótipos do HPV. Apesar da sua eficácia, a vacinação não substitui a necessidade do exame de rotina para a detecção do câncer de colo de útero — muitas mulheres em situação de risco já estão infectadas e as vacinas atuais oferecem proteção apenas contra alguns dos muitos genótipos oncogênicos do HPV.

Morfologia

A Figura 19.6 ilustra os três estágios da LIE. A LIEBG é caracterizada por alterações displásicas no terço inferior do epitélio escamoso e **alterações coilocitóticas** nas camadas superficiais do epitélio. Na LIEAG (NIC II), a displasia se estende para o terço médio do epitélio exibindo variações na forma das células e no tamanho dos núcleos, heterogeneidade da cromatina nuclear e presença de mitoses, sendo algumas atípicas, acima da camada basal até o terço médio do epitélio. Na NIC II, a camada superficial de células ainda mostra diferenciação e alterações coilocitóticas ocasionais. A LIEAG (NIC III) é marcada pela perda de diferenciação quase completa, variação ainda maior no tamanho da célula e do núcleo, heterogeneidade da cromatina, orientação desordenada das células e mitoses anormais; alterações que afetam praticamente todas as camadas do epitélio. A alteração coilocitótica geralmente está ausente. Essas características histológicas se correlacionam com o aspecto citológico mostrado na Figura 19.7.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

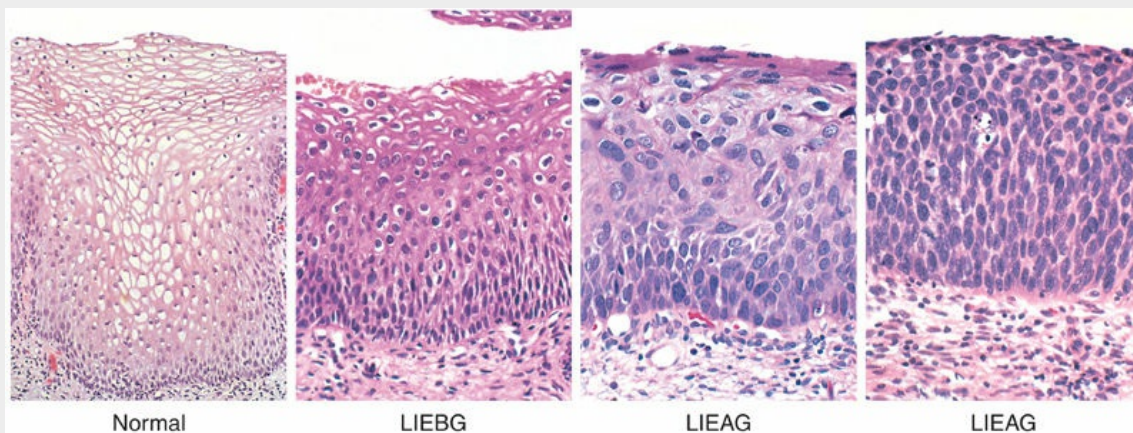



FIGURA 19.6 Espectro das lesões intraepiteliais escamosas (LIE). Epitélio escamoso normal para comparação; LIEBG com atipia coilocitótica; LIEAG com atipia progressiva em todas as camadas do epitélio; e LIEAG com atipia difusa e perda de maturação (carcinoma *in situ*, imagem à direita).

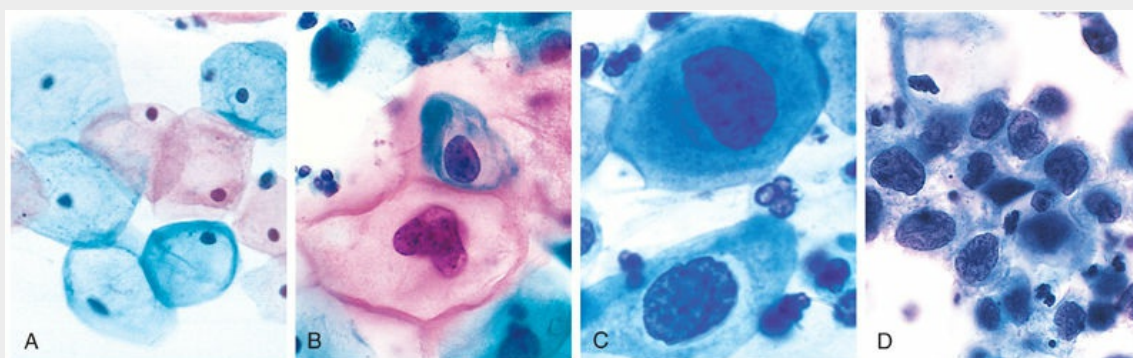



FIGURA 19.7 Características citológicas da lesão intraepitelial escamosa (LIE) em exame de Papanicolaou. As células escamosas superficiais podem se corar em vermelho ou azul. (A) Células epiteliais escamosas superficiais normais que foram esfoliadas. (B) Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG). (C e D) Ambas são lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (LIEAGs). Observe a redução do citoplasma e o aumento da razão núcleo-citoplasma à medida que o grau da lesão aumenta. Essa observação reflete a perda progressiva da diferenciação celular na superfície das lesões do colo do útero de onde essas células foram esfoliadas (Fig. 19.6). (Cortesia do Dr. Edmund S. Cibas, Brigham and Women’s Hospital, Boston, Massachusetts.)

A LIE é assintomática e chama a atenção clínica através do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

resultado anormal do exame de PAP. Esses casos são acompanhados por colposcopia, procedimento no qual o ácido acético é utilizado para realçar a localização de lesões para então serem submetidas à biópsia. Mulheres com LIEBG documentada por biópsia são tratadas de maneira conservadora, com observação cuidadosa, enquanto que aquelas diganosticadas com LIEAG são tratadas com excisão cirúrgica (biópsia em cone). Esfregaços e exame clínico de acompanhamento são obrigatórios em pacientes com LIEAG, visto que essas mulheres permanecem em risco para o desenvolvimento de cânceres do colo do útero, do pudendo feminino e da vagina, todos associados ao HPV.

Carcinoma Invasivo do Colo do Útero

Os carcinomas do colo do útero mais comuns são os carcinomas de células escamosas (75%), seguidos pelos adenocarcinomas e carcinomas adenoescamosos mistos (20%), além dos carcinomas neuroendócrinos de pequenas células (menos de 5%). Todos esses tipos de carcinomas estão associados ao HPV. Curiosamente, a proporção relativa dos adenocarcinomas tem aumentado nas últimas décadas devido à redução da incidência de carcinoma escamoso invasivo e à detecção deficiente de lesões glandulares pelo exame de PAP.

O carcinoma de células escamosas tem um pico de incidência por volta dos 45 anos de idade, de 10 a 15 anos após a detecção da LIE precursora. Como já foi discutida, **a progressão da LIE para carcinoma invasivo é variável, imprevisível e requer infecção pelo HPV, bem como mutações nos genes supressores de tumores e nos oncogenes.** Os fatores de risco para a progressão incluem o tabagismo e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo que este último achado sugere que a vigilância imune possui um papel na prevenção da progressão da lesão. Embora os fatores de risco possam auxiliar na identificação dos pacientes que tendem a evoluir da LIE para carcinoma, a única maneira confiável de monitorar o curso da doença é através do exame físico regular associado ao exame de PAP e à biópsia de lesões suspeitas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Os carcinomas invasivos do colo do útero se desenvolvem **na zona de transformação** e variam de focos microscópicos de invasão estromal a tumores exofíticos clinicamente visíveis (Fig. 19.8). Microscopicamente, os tumores invasivos geralmente consistem em projeções e ninhos de células escamosas que produzem uma resposta estromal desmoplásica. A gradação é baseada no grau de diferenciação escamosa, que varia de tumores minimamente diferenciados a bem diferenciados, os quais produzem pérolas de queratina. Os raros tumores com diferenciação neuroendócrina se assemelham morfologicamente aos carcinomas de pulmão de células pequenas. Os tumores que circundam o colo do útero e penetram no estroma subjacente produzem um **colo do útero em forma de barril**, que pode ser identificado por palpação direta. A extensão parametrial para os tecidos moles pode fixar o útero às estruturas pélvicas circundantes. A probabilidade de disseminação para linfonodos pélvicos possui relação com a profundidade da invasão tumoral e a presença de células tumorais em espaços vasculares. O risco de metástases aumenta de menos de 1% para os tumores menores que 3 mm de profundidade para mais de 10% quando a invasão excede 3 mm.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

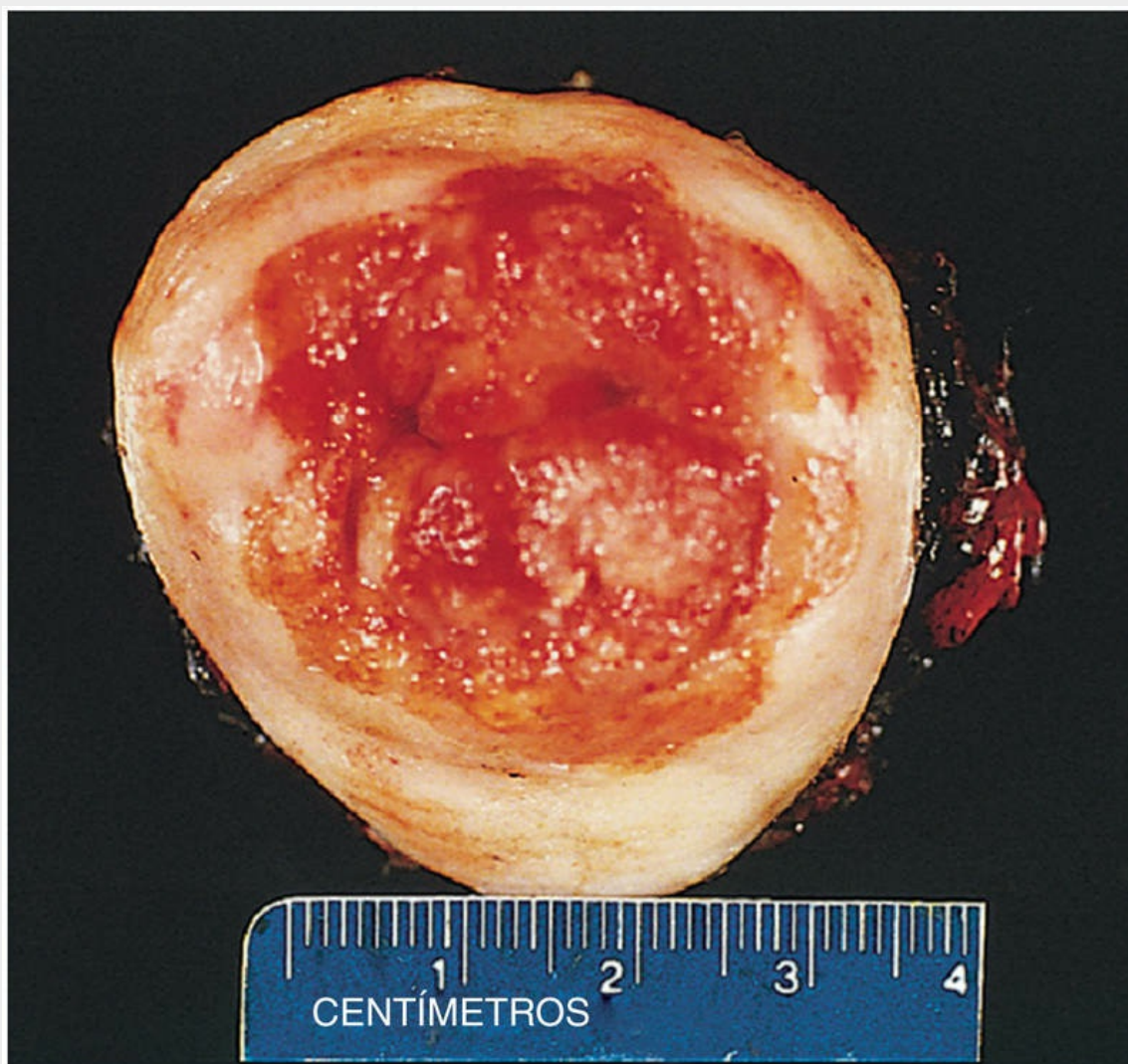



FIGURA 19.8 Óstio cervical com carcinoma cervical circunjacente, invasivo e exofítico.

Características Clínicas

O câncer invasivo do colo do útero, na maioria das vezes, é observado em mulheres que nunca fizeram um exame de Papanicolaou ou que não foram examinadas por muitos anos. Nesses casos, o câncer do colo do útero é frequentemente sintomático, as pacientes procuram o serviço médico com queixa de sangramento vaginal inesperado, leucorreia, coito doloroso (dispareunia) ou disúria. O tratamento primário consiste em histerectomia e dissecação dos linfonodos; pequenos carcinomas microinvasivos podem ser tratados com biópsia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

em cone. A radiação e a quimioterapia também são benéficas nos casos em que a cirurgia não é curativa. A mortalidade está mais fortemente relacionada com o estágio do tumor, e no caso dos carcinomas neuroendócrinos (que seguem um curso agressivo) ao tipo de célula.

Pólipo Endocervical

Os pólipos endocervicais são massas polipoides benignas, salientes, da mucosa endocervical (algumas vezes através da ectocérvice). Eles podem ser grandes com alguns centímetros e apresentar uma superfície lisa e brilhante com espaços subjacentes dilatados cisticamente e preenchidos com secreções mucinosas. O epitélio de superfície e de revestimento dos cistos subjacentes é composto pelas mesmas células colunares secretoras de muco que revestem o canal endocervical. A inflamação crônica sobreposta pode causar uma metaplasia escamosa do epitélio sobrejacente e ulcerações. Essas lesões podem sangrar, o que desperta preocupação, porém não possuem potencial maligno.

 Resumo

Neoplasia do colo do útero

- Os fatores de risco para o desenvolvimento do carcinoma do colo do útero estão relacionados com a exposição ao HPV, bem como à idade precoce da primeira relação sexual, a múltiplos parceiros sexuais e outros fatores, incluindo o tabagismo e a imunodeficiência.
- Quase todos os carcinomas do colo do útero são causados por infecções de HPV, especialmente os tipos de HPV de alto risco 16, 18, 31 e 33; a vacina contra o HPV é eficaz na prevenção da infecção causada pelos tipos de HPV mais comumente associados ao desenvolvimento de carcinomas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- O HPV expressa as proteínas E6 e E7, as quais inativam os genes supressores de tumor p53 e Rb, respectivamente, causando um aumento na proliferação celular e a supressão da apoptose induzida por dano ao DNA.
- No câncer de colo do útero, o HPV de alto risco está integrado ao genoma do hospedeiro, um evento que aumenta a expressão de E6 e E7 e contribui para a progressão do câncer.
- O exame de Papanicolaou é uma ferramenta de rastreamento altamente eficaz para a detecção de LIE e carcinoma, e reduziu significativamente a incidência de carcinoma do colo do útero. Atualmente, o teste de HPV está sendo utilizado em conjunto com o esfregaço de PAP.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Útero

O corpo do útero é composto pelo endométrio, constituído por glândulas e estroma; e pelo miométrio, constituído por músculo liso. Os distúrbios mais frequentes e significativos do útero são considerados aqui.

Endometrite

A inflamação do endométrio é classificada como aguda ou crônica, dependendo se há um predomínio de infiltrado neutrofílico ou linfoplasmocitário, respectivamente. O diagnóstico da endometrite crônica geralmente requer a presença de plasmócitos, visto que linfócitos estão presentes no endométrio normal.

A endometrite é um componente da doença inflamatória pélvica e com frequência é causada por infecção pela *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis*. O exame histológico revela um infiltrado neutrofílico no endométrio superficial coexistindo com um infiltrado linfoplasmocitário estromal. Folículos linfoides proeminentes podem ser observados, especialmente em infecções por clamídia. A tuberculose provoca uma endometrite granulomatosa, frequentemente associada à salpingite e peritonite tuberculosas. Embora observada principalmente em pessoas imunocomprometidas nos Estados Unidos, a endometrite tuberculosa é comum em países onde a tuberculose é endêmica, devendo ser incluída como diagnóstico diferencial para a doença inflamatória pélvica em mulheres que emigraram recentemente de áreas endêmicas.

A endometrite também pode ser causada por produtos retidos da concepção, subsequente a aborto ou parto, ou à presença de um corpo estranho, tal como um dispositivo intrauterino. Tecido retido ou corpos estranhos atuam como um receptáculo para a ascensão da infecção via flora do trato vaginal ou intestinal. A remoção do tecido ou do corpo estranho agressor tipicamente resulta na resolução do quadro.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Clinicamente, todas as formas de endometrite manifestam-se por febre, dor abdominal e alterações menstruais. Além disso, existe um risco aumentado de infertilidade e gravidez ectópica como consequência de lesão e cicatrizes nas tubas uterinas.

Adenomiose

A *adenomiose* refere-se à presença de tecido endometrial dentro do miométrio. Ninhos de estroma endometrial, glândulas ou ambos são encontrados profundamente no miométrio interpostos entre os feixes musculares. Esse tecido endometrial induz uma hipertrofia reativa do miométrio, resultando em útero globular alargado, muitas vezes com a parede uterina espessada. A adenomiose acentuada pode produzir menorragia, dismenorreia e dor pélvica, especialmente antes do início da menstruação e também pode coexistir com a endometriose.

Endometriose

A endometriose é definida pela presença de glândulas e estroma endometriais em um local fora do útero. Ela ocorre em até 10% das mulheres em seus anos reprodutivos e em quase metade das mulheres com infertilidade. É frequentemente multifocal e muitas vezes afeta as estruturas pélvicas (ovários, saco de Douglas, ligamentos uterinos, tubas e septo retovaginal). Menos frequentemente, áreas distantes da cavidade peritoneal ou tecidos periumbilicais estão envolvidas. Locais distantes são raramente acometidos, tais como os linfonodos, pulmões e até mesmo o coração, músculo esquelético ou o osso.

Quatro hipóteses foram apresentadas para explicar a origem das lesões endometrióticas dispersas, todas elas plausíveis:

- A *teoria da regurgitação*, que é defendida atualmente, propõe que o refluxo menstrual através das tubas uterinas conduz à implantação.
- A *teoria da metástase benigna* sustenta que o tecido endometrial do útero pode "se espalhar" para locais distantes através de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vasos sanguíneos e linfáticos.

- A *teoria metaplásica*, por outro lado, postula a diferenciação endometrial do epitélio celômico (mesotélio da pelve e do abdome a partir do qual o endométrio se origina) como a fonte.
- A *teoria das células tronco/progenitoras extrauterinas* propõe que as células tronco/progenitoras circulantes da medula óssea se diferenciam em tecido endometrial.

Estudos recentes sugerem que o tecido endometriótico não é apenas deslocado, mas também anormal (Fig. 19.9). Em comparação com o endométrio normal, os tecidos endometrióticos exibem níveis aumentados de mediadores inflamatórios, especialmente a prostaglandina E2. Propõe-se que a inflamação resulta do recrutamento e ativação de macrófagos por fatores secretados pelas células estromais endometriais. As células estromais também produzem aromatase, resultando em uma produção local de estrogênio. Esses fatores aumentam a sobrevivência e a persistência do tecido do endométrio em uma localização externa (uma característica marcante na patogenia da endometriose) e ajudam a explicar os efeitos benéficos dos inibidores da COX-2 e dos inibidores da aromatase no tratamento da endometriose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

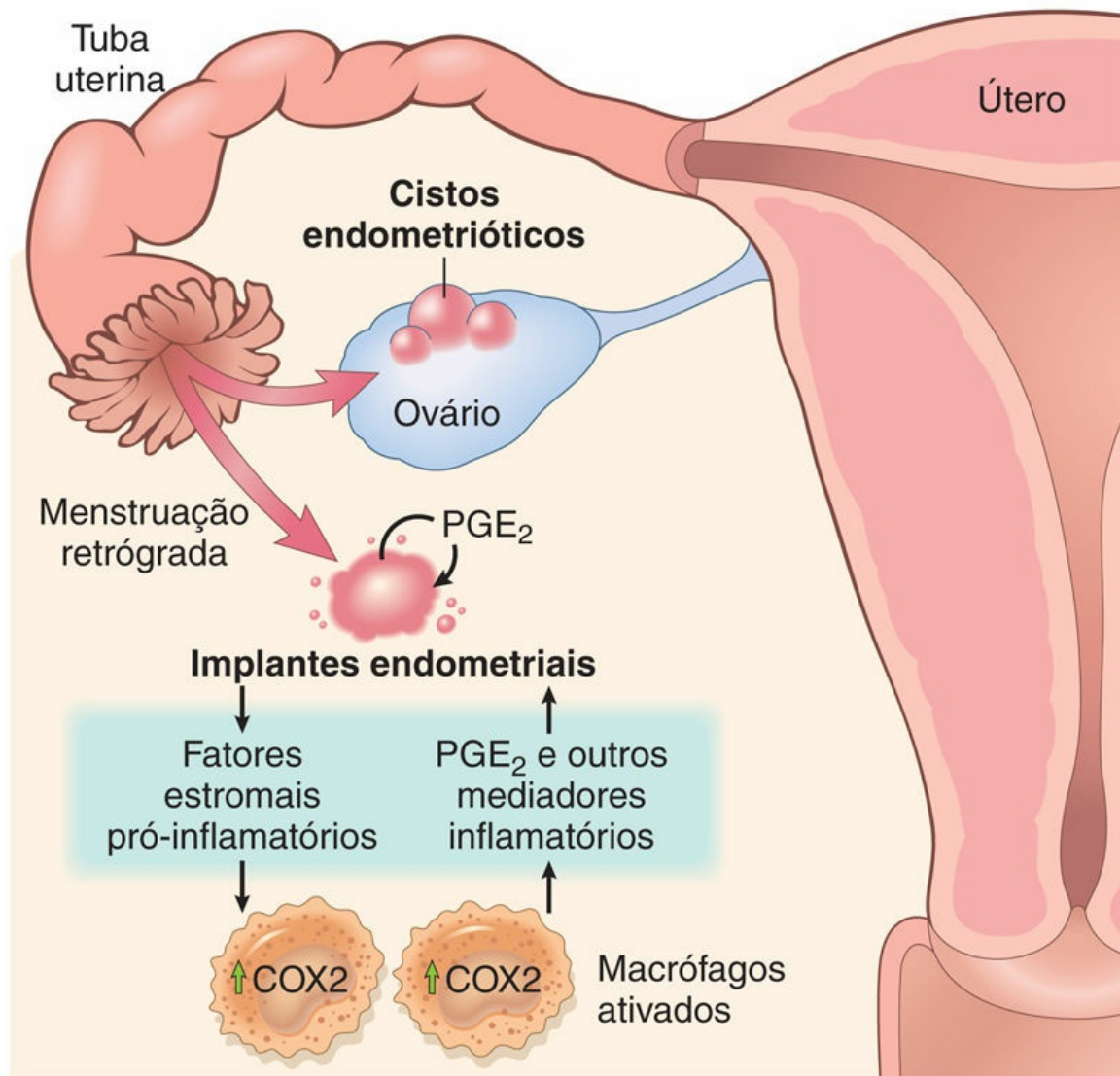



FIGURA 19.9 Origens da endometriose propostas.

Morfologia

A **endometriose** consiste tipicamente em um **endométrio funcionante** que sofre sangramento cíclico. Pelo fato de o sangue se acumular nesses focos aberrantes, eles possuem uma aparência macroscópica de nódulos ou implantes marrom-avermelhados. Seu tamanho varia de 1 a 2 cm de diâmetro e se depositam sobre ou logo abaixo da superfície serosa afetada. Muitas vezes, as lesões

******ebook converter DEMO Watermarks*******

individuais coalescem formando massas maiores. Quando os ovários são afetados, as lesões podem formar cistos grandes e repletos de sangue que adquirem uma coloração marron (**cistos chocolate**) à medida que o sangue envelhece (Fig. 19.10). Devido à infiltração e organização do sangue, ocorre fibrose generalizada, resultando no desenvolvimento de aderências entre as estruturas pélvicas, na obstrução das extremidades fimbriadas das tubas uterinas e na distorção das tubas uterinas e ovários. O diagnóstico depende da observação de glândulas e estroma endometriais em locais externos ao endométrio.

FIGURA 19.10 Endometriose ovariana. Secção do ovário exibindo um grande cisto endometriótico com sangue degradado (“cisto chocolate”).

Características Clínicas

As manifestações clínicas da endometriose dependem da distribuição

******ebook converter DEMO Watermarks*******

das lesões. Muitas vezes, cicatrizes extensas nas tubas uterinas e nos ovários produzem desconforto no abdome inferior e eventual esterilidade. O acometimento da parede retal pode resultar em dor ao defecar, enquanto que o envolvimento do útero ou da serosa da bexiga pode causar dispareunia (relação sexual dolorosa) e disúria, respectivamente. Quase todos os casos apresentam dismenorreia grave e dor pélvica, provocadas por sangramento intrapélvico e aderências intra-abdominais.

Sangramento uterino anormal

As mulheres geralmente procuram atendimento médico por algum tipo de sangramento uterino anormal, como a *menorragia* (sangramento profuso ou prolongado no período menstrual), *metrorragia* (sangramento irregular entre os períodos menstruais) ou sangramento pós-menopausa. As causas comuns incluem sangramento uterino disfuncional, pólipos endometriais, leiomiomas, hiperplasia endometrial e carcinoma endometrial.

A causa provável de sangramento uterino varia e depende da idade da paciente (Tabela 19.2). O sangramento anormal do útero na ausência de lesão orgânica uterina é denominado *sangramento uterino disfuncional*. A causa mais comum do sangramento uterino disfuncional é a anovulação (falha em ovular). Os ciclos anovulatórios resultam de desequilíbrios hormonais e são mais comuns na menarca e no período perimenopausal devido a flutuações no eixo hipotálamo/hipófise/ovário. As causas menos comuns de anovulação são:

- *Distúrbios endócrinos*, tais como doença da tireoide, doença da glândula adrenal ou tumores hipofisários.
- *Lesões do ovário*, como um tumor funcional de ovário (tumores das células da granulosa) ou síndrome do ovário policístico (ver seção sobre ovários adiante).
- *Distúrbios metabólicos generalizados*, tais como a obesidade, a desnutrição ou outros distúrbios sistêmicos crônicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tabela 19.2

Causas de Sangramento Uterino Anormal por Faixa Etária

Faixa Etária	Causa(s)
Pré-puberdade	Puberdade precoce (de origem hipotalâmica, hipofisária ou ovariana)
Adolescência	Ciclo anovulatório
Idade reprodutiva	Complicações na gravidez (aborto, doença trofoblástica, gravidez ectópica) Proliferações (leiomioma, adenomiose, pólipos, hiperplasia do endométrio, carcinoma) Ciclo anovulatório Sangramento disfuncional ovulatório (p. ex., fase lútea inadequada)
Perimenopausa	Ciclo anovulatório Menstruação irregular Proliferações (carcinoma, hiperplasia, pólipos)
Pós-menopausa	Proliferações (carcinoma, hiperplasia, pólipos) Atrofia do endométrio

O sangramento uterino disfuncional também pode resultar de uma fase lútea inadequada, que se acredita ser originida por uma produção insuficiente de progesterona pelo corpo lúteo.

Resumo

Distúrbios não neoplásicos do endométrio

- A adenomiose refere-se ao crescimento do endométrio dentro do miométrio com frequente aumento uterino.
- A endometriose refere-se a glândulas endometriais e estroma localizados fora do útero e afetam, muitas vezes, o peritônio pélvico ou abdominal. Raramente, locais distantes tais como os linfonodos e os pulmões são acometidos.
- O endométrio ectópico na endometriose sofre sangramento cíclico e essa condição é uma causa comum de dismenorreia e dor pélvica.

Lesões proliferativas do endométrio e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

miométrio

As lesões proliferativas mais comuns do corpo uterino são a hiperplasia endometrial, os carcinomas endometriais, os pólipos endometriais e os tumores de músculo liso. Todos tendem a causar sangramento uterino anormal como sua primeira manifestação.

Hiperplasia Endometrial

O excesso de estrogênio em relação ao progestágeno, quando suficientemente prolongado ou marcante, pode induzir a proliferação endometrial exagerada (hiperplasia), que é um importante precursor de carcinoma do endométrio. Uma causa comum da produção excessiva de estrogênio é a obesidade, à medida que o tecido adiposo converte os precursores de esteroides em estrogênios. Outras causas potenciais que resultam em excesso de estrogênio incluem falha na ovulação (tal como observado na perimenopausa), administração prolongada de esteroides estrogênicos sem contrabalançar com os progestágenos, e lesões produtoras de estrogênio no ovário (tais como a síndrome do ovário policístico e tumores das células da teca e da granulosa no ovário).

A hiperplasia endometrial é classificada em duas categorias com base na presença de atipia citológica: hiperplasia sem atipia e hiperplasia com atipia (Fig. 19.11). A importância desta classificação consiste no fato de que a presença de atipia citológica se correlaciona com o desenvolvimento ou a descoberta simultânea de carcinoma endometrial. A hiperplasia sem atipia celular apresenta um risco baixo (entre 1% a 3%) de progressão para carcinoma de endométrio, enquanto que a hiperplasia com atipia celular, também denominada *neoplasia intraepitelial endometrial* (NIE), está associada a um risco muito mais elevado (20%-50%). Quando a hiperplasia com atipia é descoberta, esta deve ser cuidadosamente avaliada quanto à presença de câncer e geralmente justifica uma histerectomia em pacientes que não desejam a manutenção da fertilidade. Em pacientes mais jovens, o tratamento com doses elevadas de progestágenos pode ser utilizado como tentativa de preservação do útero.

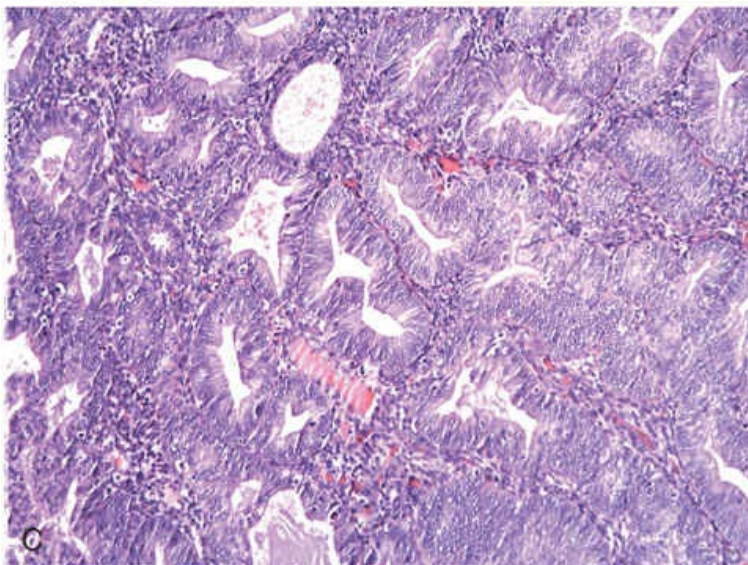
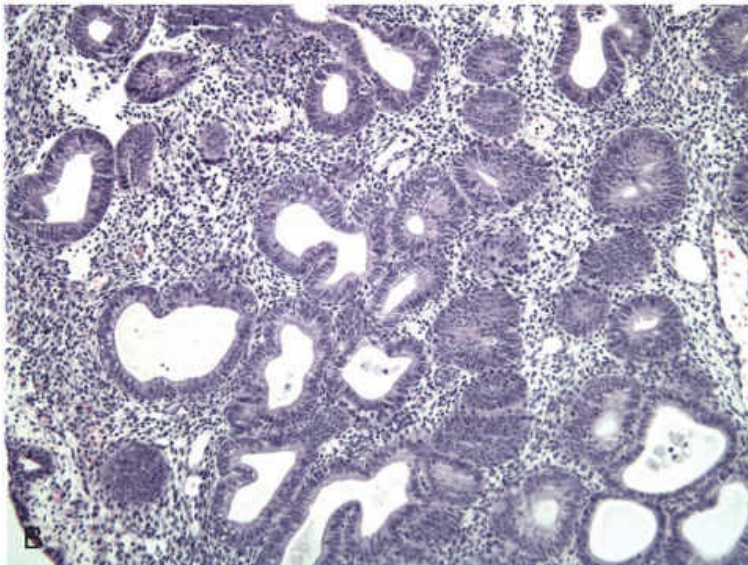
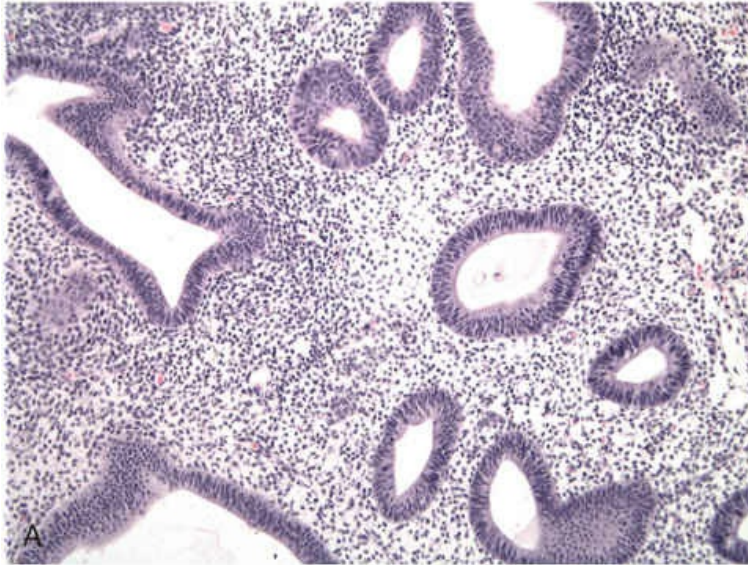
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 19.11 Hiperplasia endometrial. (A) Endométrio anovulatório ou "desordenado" exibindo glândulas dilatadas. (B) Hiperplasia sem atipia, caracterizada por ninhos de glândulas agrupadas. (C) Hiperplasia com atipia, vista como aglomerados glandulares e atipia celular.

O estrogênio sem oposição também é um fator de risco para o tipo mais comum de carcinoma endometrial (descrito adiante). E a inativação do gene supressor de tumor *PTEN* foi identificada em uma frequência significativa em hiperplasias com atipia (aproximadamente 50%) e em carcinomas endometrioides (superior a 70%). Em conjunto com estudos clinicopatológicos e epidemiológicos, esses achados indicam que a hiperplasia com atipia é uma lesão precursora do carcinoma endometrial do tipo endometrioide.

Carcinoma Endometrial

Nos Estados Unidos e em muitos outros países ocidentais, o carcinoma endometrial é o câncer mais frequente que ocorre no sistema genital feminino. Geralmente aparece na faixa etária de 55 a 65 anos, sendo raro antes dos 40 anos de idade. O carcinoma endometrial pode ser amplamente classificado em duas categorias histologica e patogenicamente distintas: carcinoma endometrioide e seroso. Existem outros tipos menos comuns de carcinoma endometrial, tais como o carcinoma de células claras e o tumor mulleriano misto (carcinossarcoma).

Patogenia

Os cânceres endometrioides surgem em associação ao excesso de estrogênio no desenvolvimento da hiperplasia endometrial em mulheres perimenopáusicas, enquanto que os cânceres serosos surgem em quadros clínicos de atrofia endometrial em mulheres de idade mais avançada, pós-menopáusicas. O *tipo endometrioide* é responsável por 80% dos casos de carcinomas de endométrio. Esses tumores são designados como endometrioides devido a sua semelhança histológica às glândulas endometriais normais. Os fatores de risco para esse tipo de carcinoma incluem (1) obesidade, (2) diabetes, (3) hipertensão, (4) infertilidade e (5) exposição ao estrogênio

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sem oposição. Muitos desses fatores de risco resultam da estimulação estrogênica aumentada do endométrio e estão associados à hiperplasia endometrial. Na verdade, é bem reconhecido que a terapia prolongada de reposição com estrogênio e tumores ovarianos secretores de estrogênio aumentam o risco de carcinoma endometrial do tipo endometrioide. **As mutações em genes de reparo de erros de pareamento do DNA e no gene supressor de tumor *PTEN* são eventos precoces no desenvolvimento gradual do carcinoma endometrioide.** As mulheres com mutações no gene *PTEN* (síndrome de Cowden) nas células germinativas e alterações nos genes de reparo de erros de pareamento do DNA (Síndrome de Lynch) possuem alto risco de desenvolvimento deste tipo de câncer. As mutações no gene *TP53* também ocorrem, mas são relativamente incomuns e acredita-se que sejam eventos tardios no desenvolvimento desse tipo de tumor.

O carcinoma endometrial *tipo seroso* é menos comum, no entanto é muito mais agressivo. Este tipo representa cerca de 15% dos tumores e não está associado ao estrogênio sem oposição e tampouco à hiperplasia do endométrio. Praticamente todos os casos de carcinoma seroso apresentam mutações no gene supressor de tumor *TP53*, enquanto que as mutações nos genes de reparo de erros de pareamento do DNA e no gene *PTEN* são raras. Os tumores serosos são precedidos por uma lesão denominada carcinoma intraepitelial endometrial seroso (CIES), na qual as mutações do gene *TP53* são frequentemente detectadas, sugerindo um papel precoce de tais mutações no desenvolvimento desta forma de carcinoma endometrial.

Morfologia

Os **carcinomas endometrioides** assemelham-se ao endométrio normal e podem ser exofíticos ou infiltrativos (Fig. 19.12A-B). Eles incluem uma variedade de tipos histológicos, como aqueles que apresentam diferenciação mucinosa, tubária (ciliada) e escamosa. Os carcinomas endometrioides frequentemente se infiltram no miométrio e também podem invadir espaços vasculares (invasão linfovascular). Eles também podem metastizar para os linfonodos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

regionais. Os carcinomas endometrioides recebem gradação de 1 a 3, com base no seu grau de diferenciação.

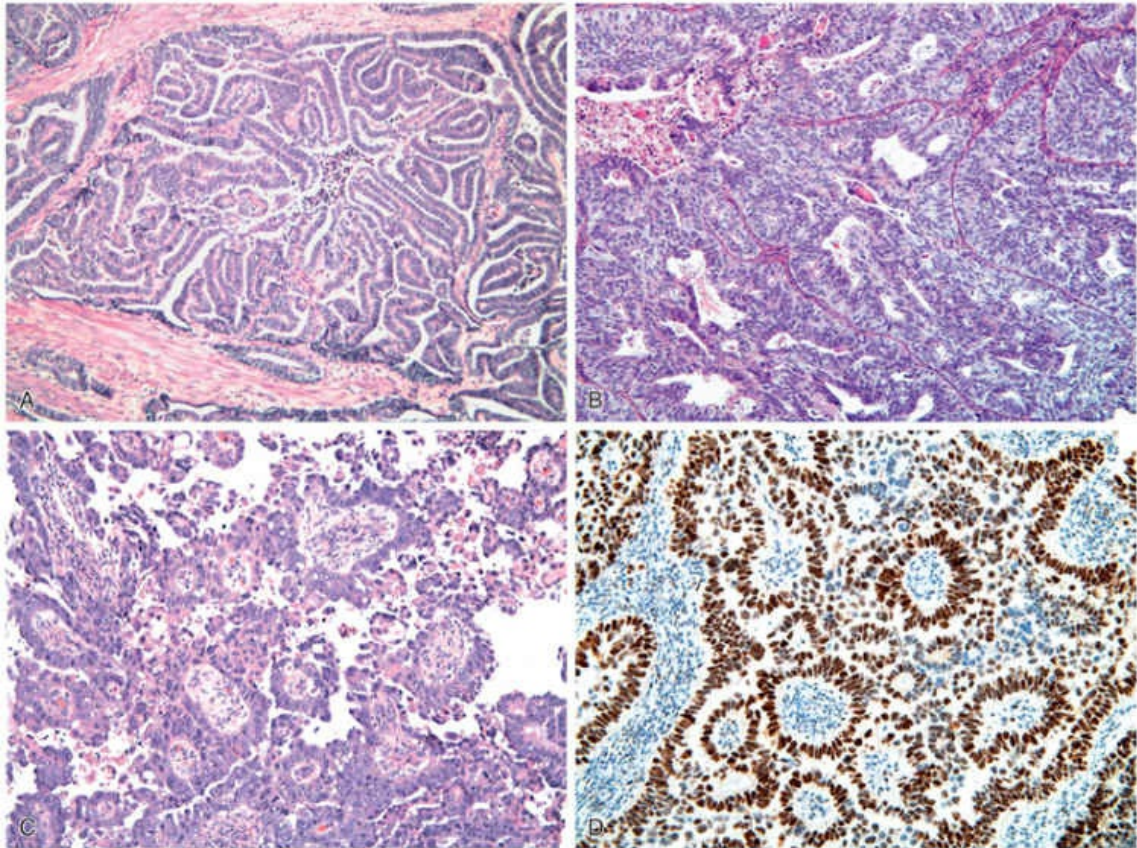



FIGURA 19.12 Carcinoma endometrial. (A) Tipo endometrioide, grau 1, infiltrando o miométrio e crescendo em um padrão glandular. (B) Tipo endometrioide, grau 3, exibindo padrão de crescimento predominantemente sólido. (C) Carcinoma seroso do endométrio, com formação de papilas e atipia citológica marcante. (D) Coloração imuno-histoquímica mostrando acúmulo de p53, um achado associado à mutação do gene TP53.

Os **carcinomas serosos** formam tipicamente pequenos tufos e papilas e exibem uma atipia citológica marcante. Eles também podem formar glândulas que, às vezes, são confundidas com o carcinoma endometrioide, no entanto os carcinomas serosos apresentam uma atipia citológica muito maior. A imuno-histoquímica frequentemente mostra uma marcação difusa e forte para o p53 no carcinoma seroso (Fig. 19.12C-D), um achado que se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

correlaciona com a presença de mutações no gene *TP53* (o p53 mutante se acumula e, portanto, é mais facilmente detectado pela coloração).

Características Clínicas

Os carcinomas do endométrio geralmente se manifestam por sangramento irregular ou pós-menopáusico. Com a sua progressão, o útero aumenta e à medida que o câncer se infiltra nos tecidos circundantes pode se fixar às estruturas circunjacentes. O carcinoma endometrioide geralmente metastiza de modo lento, mas se não tratado, eventualmente se dissemina para os linfonodos regionais e locais mais distantes. Com o tratamento, a taxa de sobrevida de cinco anos para o carcinoma de fase inicial é de 90%, mas a sobrevida cai bastante nos tumores em fase mais avançada. O prognóstico para carcinomas serosos é fortemente dependente do estadiamento em vigor, no entanto devido ao seu comportamento agressivo, este muitas vezes é detectado em fase avançada e com um prognóstico ruim.

Resumo

Hiperplasia endometrial e carcinoma endometrial

- A hiperplasia endometrial resulta do excesso de estrogênio endógeno ou exógeno sem oposição.
- Os fatores de risco para o desenvolvimento da hiperplasia endometrial incluem ciclos anovulatórios, síndrome do ovário policístico, tumor ovariano produtor de estrogênio, obesidade e terapia com estrogênio não combinada com progestágenos.
- A hiperplasia é classificada com base no grau de atipia citológica, o que determina o risco de desenvolvimento de carcinoma endometrioide.
- Com base nos dados clínicos e moleculares, dois tipos principais de carcinoma do endométrio são reconhecidos:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- O *carcinoma endometrioide* está associado ao excesso de estrogênio e à hiperplasia endometrial. Alterações moleculares precoces incluem a inativação de genes de reparo de erros de pareamento do DNA e do gene *PTEN*.
- O *carcinoma seroso* do endométrio aparece em mulheres de idade mais avançada e, geralmente, está associado à atrofia do endométrio e também a uma lesão precursora distinta, o carcinoma intraepitelial seroso. Mutações no gene *TP53* constituem um evento precoce, geralmente presente tanto no carcinoma intraepitelial endometrial seroso quanto no carcinoma seroso invasivo.

- O estadiamento é o principal determinante da sobrevida em ambos os tipos. Os tumores serosos tendem a se manifestar de modo mais frequente com extensão extrauterina e, portanto, possuem um prognóstico pior que os carcinomas endometrioides.

Pólipos Endometriais

Esses pólipos são, geralmente, lesões sésseis e variam de 0,5 a 3 cm de diâmetro. Pólipos maiores podem se projetar da mucosa do endométrio para dentro da cavidade uterina. Eles são compostos por endométrio semelhante ao da camada basal, muitas vezes com pequenas artérias musculares. Algumas glândulas possuem arquitetura normal, no entanto, apresentam-se cisticamente dilatadas com mais frequência. As células do estroma são monoclonais, frequentemente exibindo um rearranjo da região cromossômica 6p21, e constituem, assim, o componente neoplásico do pólipo.

Embora os pólipos endometriais se desenvolvam em qualquer idade, estes são mais comumente detectados em torno da época da menopausa. Sua principal importância clínica se relaciona com o possível sangramento uterino anormal que pode ser provocado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leiomioma

Os tumores benignos que surgem a partir das células musculares lisas no miométrio são apropriadamente denominados *leiomiomas*, porém, devido à sua firmeza, são frequentemente referidos clinicamente como *fibroides*. Os leiomiomas são os tumores benignos mais comuns em mulheres, acometendo de 30% a 50% das mulheres em idade reprodutiva, e são consideravelmente mais frequentes em mulheres negras. Esses tumores estão associados a várias anormalidades cromossômicas diferentes e recorrentes, incluindo rearranjos dos cromossomos 6 e 12, que também são encontrados em uma variedade de outras neoplasias benignas, tais como pólipos e lipomas endometriais. As mutações no gene *MED12*, que codifica um componente do complexo de transcrição da RNA polimerase, foram identificadas em até 70% dos leiomiomas. O mecanismo pelo qual as mutações do gene *MED12* contribuem para o desenvolvimento de leiomiomas não está claro até hoje. Os estrogênios e, possivelmente, os contraceptivos orais, estimulam o crescimento dos leiomiomas; em contrapartida, esses tumores regridem de tamanho na pós-menopausa.

Morfologia

Os leiomiomas são, tipicamente, massas branco-acinzentadas firmes e **nitidamente circunscritas**, com **superfície de corte em espiral**. Eles podem ocorrer isoladamente, porém mais frequentemente se apresentam como **tumores múltiplos** disseminados dentro do útero, variando desde pequenos nódulos até tumores grandes (Fig. 19.13), que podem reduzir o tamanho do útero. Alguns se inserem dentro do miométrio (intramurais), enquanto outros podem estar sob o endométrio (submucosos) ou sob a serosa (subserosos). Neste último local, os tumores podem se estender para fora em pedúnculos atenuados e até mesmo se fixarem aos órgãos circunjacentes, de onde podem desenvolver um suprimento de sangue (leiomiomas **parasitas**). Ao exame histológico, os tumores são caracterizados por **feixes de células musculares lisas**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que imitam a aparência do miométrio normal. Focos de fibrose, calcificação e amolecimento degenerativo podem estar presentes.

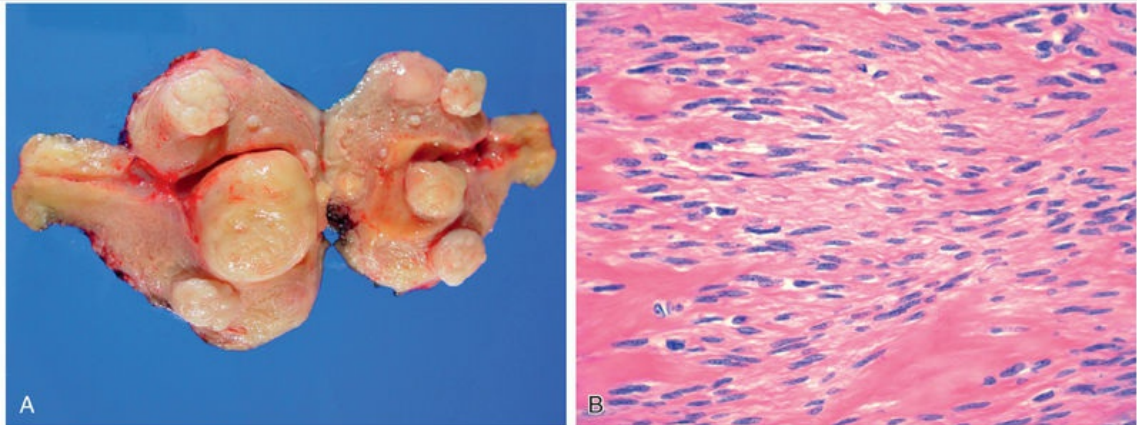



FIGURA 19.13 Leiomiomas uterinos. (A) O útero foi seccionado exibindo tumores múltiplos, submucosos, miometriais e subserosos branco-acinzentados, cada um com aparência espiral característica na superfície de corte. (B) Aparência microscópica do leiomioma mostrando feixes de células musculares lisas de aspecto normal.

Os leiomiomas do útero são frequentemente assintomáticos e diagnosticados acidentalmente ao exame ginecológico de rotina. O sinal de apresentação mais frequente é a menorragia, com ou sem metrorragia. Os leiomiomas raramente, ou quase nunca, se transformam em sarcomas e a presença de lesões múltiplas não aumenta o risco de malignidade.

Leiomiossarcoma

Os leiomiossarcomas do útero surgem "de novo", quase sempre a partir das células mesenquimais do miométrio. Eles são quase sempre solitários e ocorrem com maior frequência em mulheres na pós-menopausa, em contraposição aos leiomiomas, que muitas vezes são múltiplos e geralmente aparecem no período pré-menopausa.

A recorrência desses tipos de cânceres após a cirurgia de remoção é comum, e muitos metastizam, tipicamente para os pulmões, exibindo uma taxa de sobrevida de cinco anos de cerca de 40%. A perspectiva

******ebook converter DEMO Watermarks*******

em tumores anaplásicos é menos favorável do que a de tumores bem diferenciados.

Morfologia

Os leiomiossarcomas normalmente adquirem forma de **massas necrosadas moles e hemorrágicas**. O aspecto histológico varia muito, desde tumores que se assemelham a leiomiomas até neoplasias largamente anaplásicas. Os tumores bem diferenciados podem estar, do ponto de vista morfológico, na interface entre o leiomioma e o leiomiossarcoma e por vezes são designados como tumores de músculo liso de potencial maligno incerto. As características diagnósticas do leiomiossarcoma incluem n**ecrose tumoral, atipia citológica e atividade mitótica**. Como o aumento da atividade mitótica às vezes é observado em tumores de músculo liso benignos, especialmente em mulheres jovens, uma avaliação das três características é essencial para o diagnóstico de malignidade.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tubas uterinas

O distúrbio mais comum das tubas uterinas é a inflamação (salpingite), que quase invariavelmente ocorre como componente de doença inflamatória pélvica. Anomalias menos comuns são gravidez ectópica (tubária) e a endometriose.

A *inflamação das tubas uterinas* é quase sempre causada por infecção. Além da gonorreia, os microrganismos não gonocócicos, tais como a *Chlamydia*, *Mycoplasma hominis*, coliformes, estreptococos e estafilococos (no pós-parto), são os principais agressores. As alterações morfológicas produzidas pelos gonococos são semelhantes às do sistema genital masculino (Cap. 18). As infecções por coliformes, estreptococos e estafilococos podem penetrar a parede das tubas, dando origem a infecções transmitidas pelo sangue, as quais se disseminam para locais distantes. A salpingite tuberculosa é muito menos comum e é quase sempre encontrada em associação à endometrite tuberculosa. Todas as formas de salpingite podem produzir febre, dor abdominal inferior ou pélvica e massas pélvicas, resultantes da distensão das tubas com exsudato ou detritos inflamatórios (Fig. 19.14). A aderência da tuba inflamada ao ovário e tecidos de ligamentos adjacentes pode resultar na formação de um abscesso tubo-ovariano. Este pode, por sua vez, induzir a formação de aderências entre o ovário e as tubas, quando a inflamação é reduzida. Ainda mais graves são as adesões das pregas tubárias, que estão associadas ao aumento do risco de gravidez ectópica tubária (discutido mais adiante). Dano ou obstrução do lúmen tubário pode provocar esterilidade permanente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

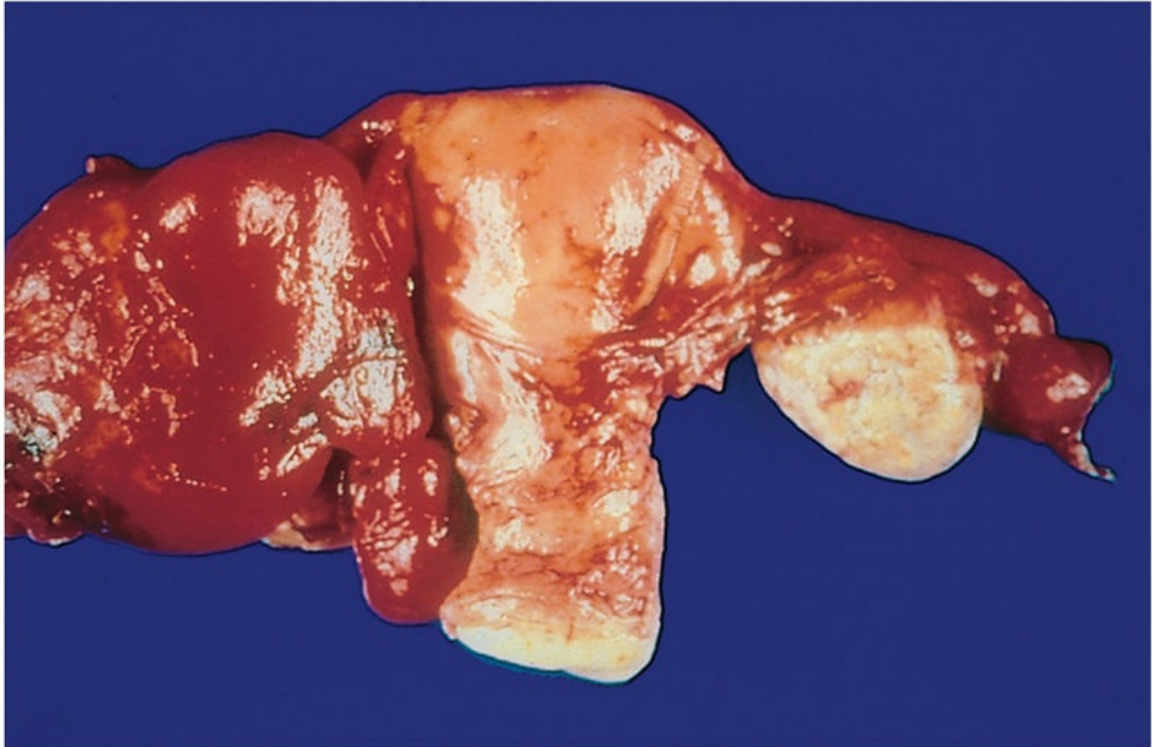



FIGURA 19.14 Doença inflamatória pélvica, bilateral e assimétrica. A tuba uterina e o ovário à esquerda do útero estão totalmente encobertos por uma massa inflamatória hemorrágica. À direita, a tuba uterina está aderida ao ovário adjacente.

Anteriormente ditos incomuns, os adenocarcinomas primários da tuba uterina podem ser o local de origem de muitos dos carcinomas serosos de alto grau, que há muito tempo acreditava-se surgirem do ovário. Estudos identificaram a presença de carcinoma seroso intraepitelial tubário (CSIT) nas extremidades fimbriadas das tubas uterinas. De modo similar ao precursor do carcinoma seroso uterino, os CSITs apresentam mutações no TP53 em mais de 90% dos casos. Estas lesões são encontradas com frequência nas tubas uterinas removidas de forma profilática de mulheres que possuem mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2,* e menos frequente em casos nos quais as tubas são removidas de mulheres sem fatores de risco genéticos conhecidos. Baseado neste fato, formulou-se a hipótese de que carcinomas serosos esporádicos "ovarianos" (discutidos posteriormente) também se originam nas tubas uterinas. Como a extremidade fimbriada da tuba uterina está intimamente associada ao ovário e possui acesso à cavidade peritoneal, os carcinomas das tubas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

uterinas frequentemente acometem o ovário, o omento e a cavidade peritoneal na sua apresentação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Ovários

Cistos foliculares e luteínicos

Os cistos foliculares e luteínicos nos ovários são tão comuns que podem ser considerados variantes da fisiologia normal. Essas lesões inócuas se originam de folículos de Graaf íntegros ou de folículos que se romperam e se tornaram imediatamente selados. Tais cistos frequentemente são múltiplos e se desenvolvem subjacentes à camada serosa do ovário. Eles são tipicamente pequenos (1-1,5 cm de diâmetro) e repletos por líquido seroso claro. Ocasionalmente, tornam-se grandes (4-5 cm), produzindo massas palpáveis e causando dor pélvica. Quando pequenos, são revestidos por células de revestimento da granulosa ou células lúteas, no entanto, à medida que o líquido se acumula, a pressão resultante pode causar atrofia dessas células. Às vezes esses cistos se rompem, produzindo hemorragia intraperitoneal e sintomas peritoneais (abdome agudo).

Síndrome do ovário policístico

A *síndrome do ovário policístico* (anteriormente denominada *síndrome de Stein-Leventhal*) é um distúrbio endócrino complexo, caracaterizado por hiperandrogenismo, anormalidades menstruais, ovários policísticos, anovulação crônica e diminuição da fertilidade. Ela geralmente desperta a atenção após a menarca em adolescentes ou jovens adultas que apresentam oligomenorreia, hirsutismo, infertilidade e, algumas vezes, obesidade.

Os ovários geralmente possuem duas vezes o tamanho normal, de coloração branco-acinzentados, com córtex exterior liso e repletos de cistos subcorticais de 0,5 a 1,5 cm de diâmetro. O exame histológico mostra uma cápsula ovariana fibrótica e espessada que recobre inúmeros folículos císticos, os quais são revestidos por células da granulosa com uma camada de células da teca interna luteinizada hiperplásica. Há uma ausência notável de corpo lúteo no ovário.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores do ovário

Nos Estados Unidos, estima-se que haverá mais de 20 mil casos de câncer de ovário diagnosticados em 2016, com mais de 14 mil mortes, tornando o câncer de ovário o quinto maior colaborador para a mortalidade por câncer em mulheres. Os tumores do ovário são notavelmente variados, pois podem surgir de qualquer um dos três tipos de células no ovário normal: o epitélio de superfície multipotente (celômico), as células germinativas totipotentes e as células estromais do cordão sexual. As neoplasias de origem epitelial representam a grande maioria dos tumores ovarianos, e nas suas formas malignas representam praticamente 90% dos cânceres ovarianos (Tabela 19.3). Os tumores das células germinativas e das células estromais do cordão sexual são muito menos frequentes; embora representem 20% a 30% dos tumores de ovário, eles são responsáveis coletivamente por menos de 10% dos tumores malignos do ovário.

Tabela 19.3

Frequência dos Principais Tumores de Ovário

Tipo	Porcentagem de Tumores Malignos Ovarianos	Porcentagem de Tumores Bilaterais
Seroso	47	
Benigno (60%)		25
Limítrofe (15%)		30
Maligno (25%)		65
Mucinoso	3	
Benigno (80%)		5
Limítrofe (10%)		10
Maligno (10%)		< 5
Carcinoma endometrioide	20	30
Carcinoma indiferenciado	10	____
Carcinoma de células claras	6	40
Tumor de células da granulosa	5	5
Teratoma	1	
Benigno (96%)		15
Maligno (4%)		Raro

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Metastático	5	> 50
Outros	3	____

Tumores do Epitélio Superficial

A maioria dos tumores ovarianos se origina nas tubas uterinas ou em cistos epiteliais do córtex ovariano (Fig. 19.15). Como mencionado, estudos demonstraram que muitos dos tumores que se acreditava surgirem do epitélio celômico que reveste a superfície ovário, hoje são atribuídos à extremidade fimbriada da tuba uterina (Fig. 19.15). O epitélio de revestimento dos cistos corticais pode ser proveniente do deslocamento do epitélio de superfície do ovário ou do revestimento da tuba uterina. Estes podem se tornar metaplásicos ou sofrer uma transformação neoplásica originando uma variedade de tumores epiteliais. As lesões benignas geralmente são císticas (cistoadenoma) e podem ter um componente estromal associado (cistoadenofibroma). Os tumores malignos também podem ser císticos (cistoadenocarcinoma) ou sólidos (carcinoma). Alguns tumores epiteliais do ovário estão em uma categoria intermediária, atualmente denominada tumores *borderline* ou limítrofes. Embora a maior parte dos tumores limítrofes apresente um comportamento benigno, estes podem recidivar e, além disso, alguns podem sofrer progressão para carcinoma.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

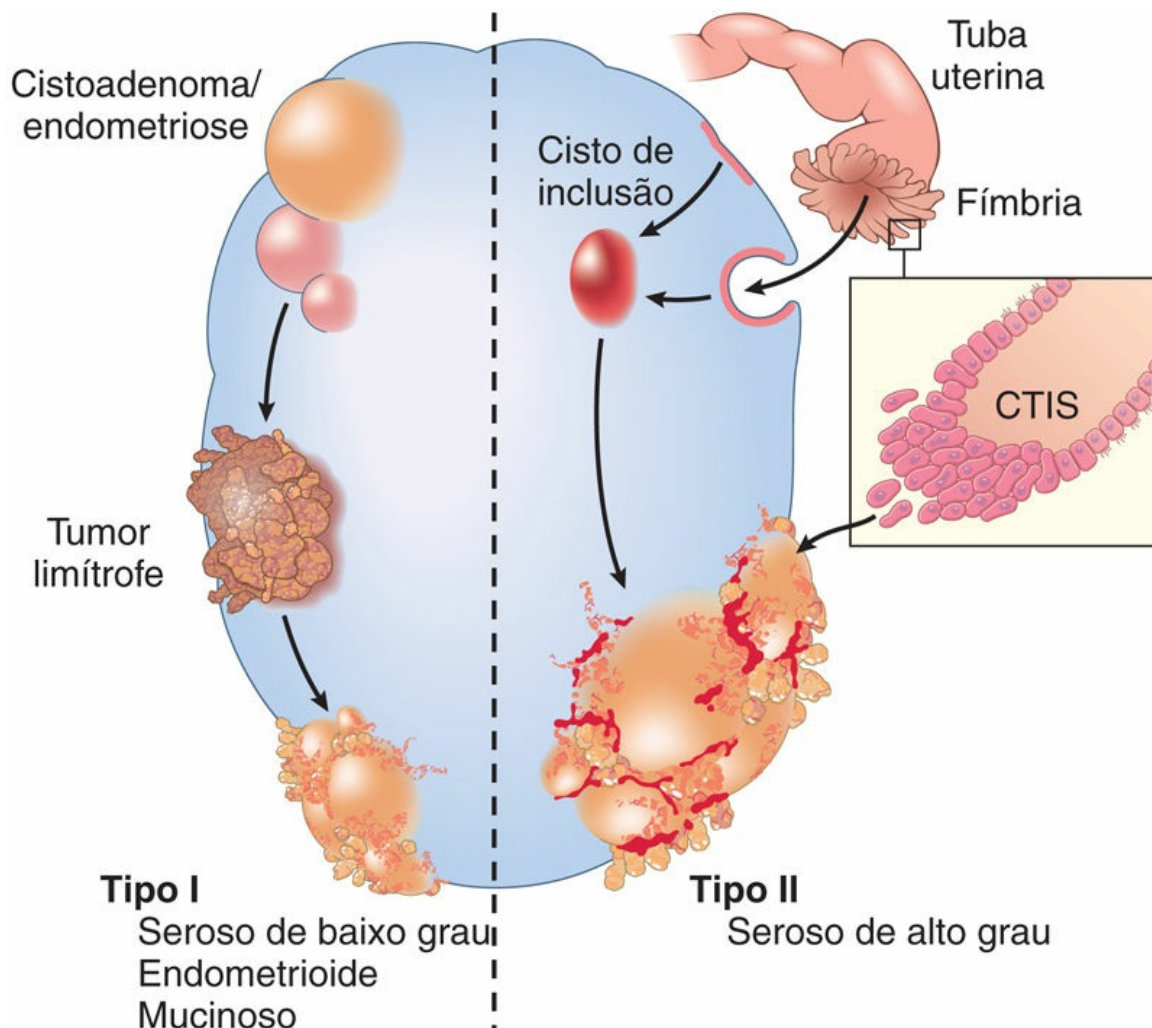



FIGURA 19.15 Origem de várias neoplasias ovarianas. Os tumores do tipo I se originam de tumores benignos a partir de tumores limítrofes, os quais podem evoluir para um carcinoma de baixo grau. Os tumores do tipo II surgem de cistos de inclusão/epitélio da tuba uterina via precursores intraepiteliais, que muitas vezes não são identificados. Eles exibem características de alto grau e possuem mais comumente histologia serosa. CTIS, carcinoma tubário intraepitelial seroso.

Fatores de risco importantes para o desenvolvimento de câncer de ovário incluem a nuliparidade, o histórico familiar e mutações germinativas em certos genes supressores de tumor. Há uma maior incidência de carcinoma em mulheres solteiras e em mulheres casadas com baixa paridade. É interessante notar que o uso prolongado de contraceptivos orais reduz esse risco. Cerca de 5% a 10% dos cânceres de ovário são familiares e a maioria deles está associada a mutações

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nos genes supressores de tumores *BRCA1* e *BRCA2*. Como será discutido adiante, as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* também estão associadas ao câncer de mama hereditário. O risco de vida médio para o desenvolvimento de câncer de ovário aproxima-se de 30% em portadoras de mutações no *BRCA1*; o risco para aquelas portadoras de mutações no *BRCA2* é um pouco menor. Em contraste ao câncer de ovário familiar, as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são encontradas em apenas 8% a 10% dos cânceres de ovário esporádicos, os quais parecem surgir por mecanismos moleculares alternativos.

Tumores Serosos

Os tumores serosos são os tumores epiteliais mais comuns dos ovários e também são responsáveis pela maior parte dos tumores ovarianos malignos. Cerca de 60% são benignos, 15% são limítrofes e 25% são malignos. Geralmente, as lesões benignas são encontradas em pacientes com idade entre 30 e 40 anos, já os tumores serosos malignos são mais comuns entre 45 e 65 anos de idade.

Existem dois tipos de carcinomas serosos, de baixo grau e de alto grau. O primeiro surge a partir de lesões benignas ou limítrofes e progride lentamente, de maneira gradual, evoluindo para um carcinoma invasivo. Esses tumores de grau baixo estão associados a mutações em genes que codificam proteínas de sinalização, como o *KRAS*, um membro da família *RAS*. Os tumores serosos de alto grau desenvolvem-se rapidamente. Como mencionado anteriormente, a maioria dessas lesões de grau alto desenvolve-se a partir da extremidade fimbriada da tuba uterina via carcinoma tubário intraepitelial seroso, e não a partir do epitélio celômico ovariano. As mutações no gene *TP53* são praticamente onipresentes nos cânceres serosos de alto grau, detectadas em mais de 95% dos casos. Outros genes frequentemente mutados incluem os supressores de tumor *NF1* e *RB*, bem como o *BRCA1* e *BRCA2*, em cânceres de ovário familiares.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A maioria dos tumores serosos consiste em estruturas císticas grandes, de forma esférica a ovoide, com até 30 a 40 cm de diâmetro. **Cerca de 25% dos tumores benignos são bilaterais**. Nos tumores benignos, o revestimento seroso é liso e brilhante. Em contraste, a superfície do adenocarcinoma apresenta frequentemente irregularidades nodulares que correspondem a áreas em que o tumor invadiu a serosa. Ao corte, tumores císticos pequenos podem possuir uma cavidade única, no entanto os maiores frequentemente são divididos por vários septos em massas multiloculadas. Os espaços císticos geralmente são preenchidos com um líquido claro seroso. Observam-se projeções papilares em direção às cavidades císticas, sendo mais proeminentes em tumores malignos (Fig. 19.16).

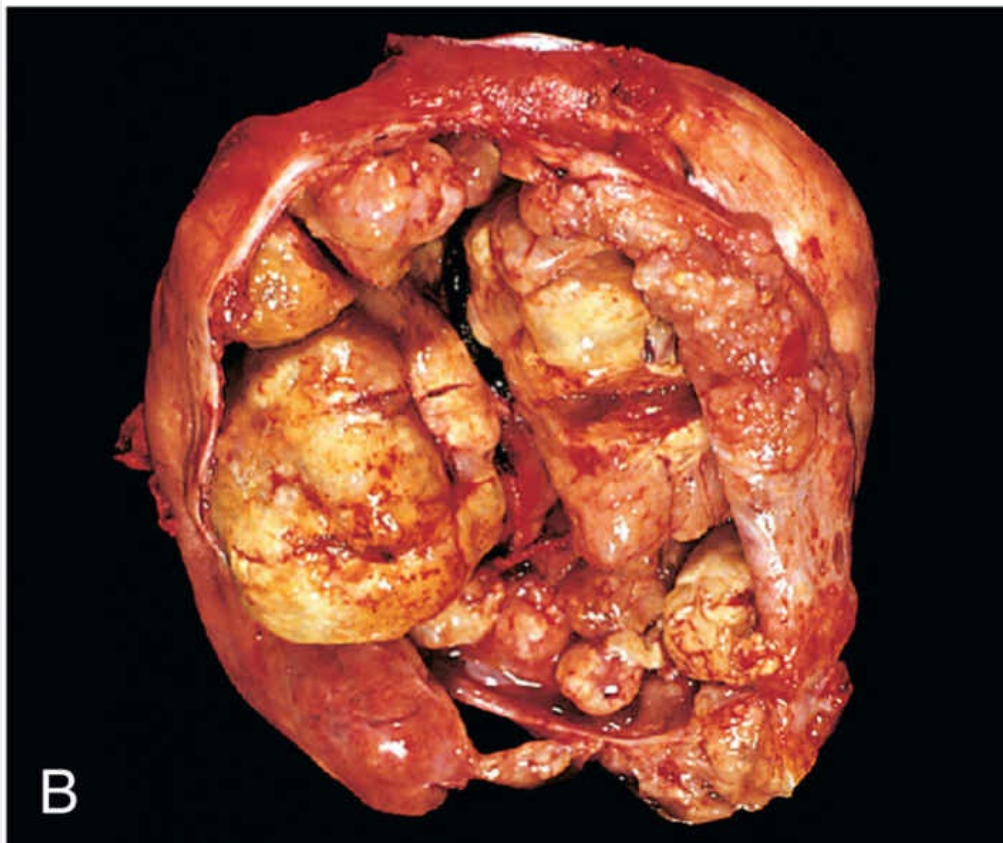
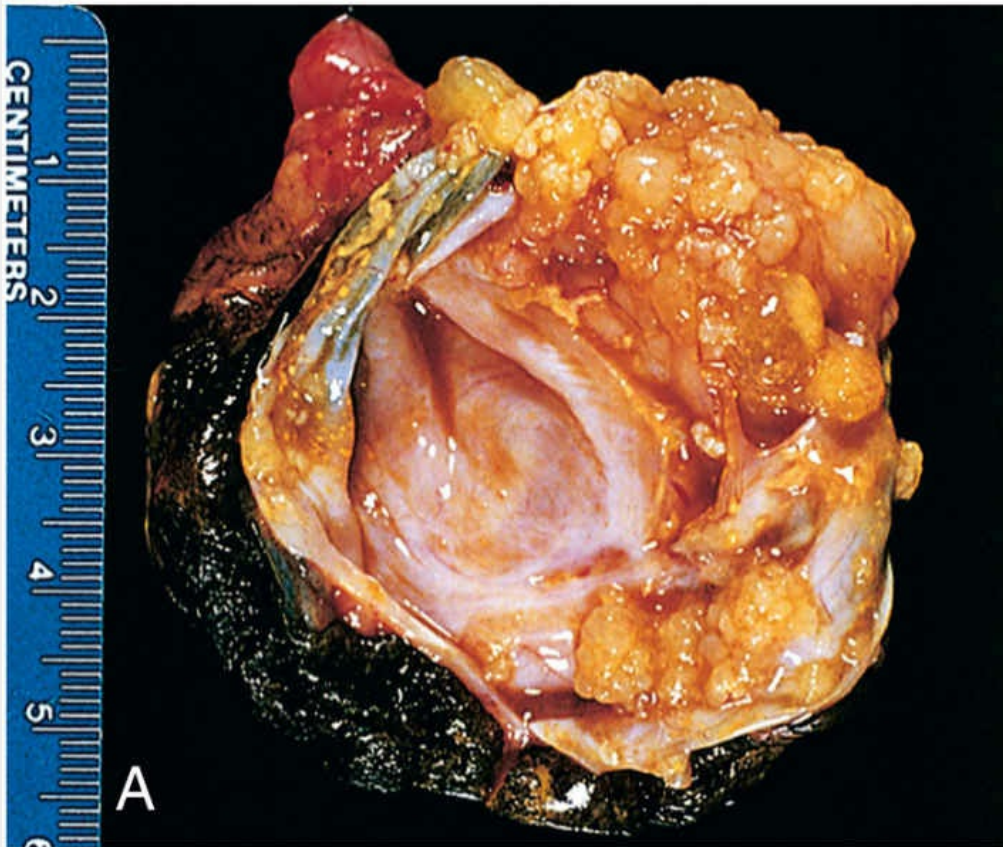
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 19.16 Tumores ovarianos serosos. (A) Cistoadenoma seroso limítrofe seccionado para mostrar a cavidade cística revestida por delicados crescimentos tumorais papilares. (B) Cistoadenocarcinoma. O cisto seccionado revela uma massa tumoral grande e volumosa. (Cortesia do Dr. Christopher Crum, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Ao exame histológico, os tumores benignos possuem uma única camada de **células epiteliais colunares** que reveste o cisto ou cistos. Muitas vezes, as células são ciliadas. **Corpos de psammoma** (concreções calcificadas laminadas concentricamente) são comuns nas pontas das papilas. No carcinoma de alto grau, as células são marcadamente atípicas, as formações papilares são geralmente complexas e em multicamadas e, por definição, com padrões de crescimento de células malignas como ninhos ou folhas que invadem o estroma ovariano. Entre formas claramente benignas e obviamente malignas, encontram-se os **tumores limítrofes**, que apresentam menos atipias citológicas e tipicamente nenhuma invasão estromal. Os tumores limítrofes podem atingir o peritônio, mas, felizmente, os implantes tumorais geralmente são "não invasivos". Em geral, os tumores serosos malignos disseminam-se por toda a cavidade peritoneal e para os linfonodos regionais, incluindo os linfonodos periaórticos; as metástases linfáticas e hematogênicas distantes são raras.

O prognóstico para pacientes com carcinoma seroso de alto grau é ruim, mesmo após cirurgia e quimioterapia, e depende muito do estágio da doença no momento do diagnóstico. A sobrevida de cinco anos para mulheres com carcinoma restrito a um ovário é de cerca de 90%, no entanto esta sobrevida cai abruptamente para aquelas com tumores de estágio superior para menos de 40% dependendo do exato estágio. Em contraste, os tumores limítrofes estão associados a praticamente 100% de sobrevivência. É interessante destacar que mulheres com tumores que possuem mutações nos genes *BRCA1/2* tendem a apresentar um melhor prognóstico do que aquelas cujos tumores não possuem essas anormalidades genéticas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores Mucinosos

Tumores mucinosos diferem dos tumores serosos em dois aspectos: o epitélio neoplásico consiste em células secretoras de mucina e os tumores mucinosos são consideravelmente menos propensos a serem malignos. Em geral, apenas 10% dos tumores mucinosos são malignos; outros 10% são limítrofes e 80% são benignos.

Morfologia

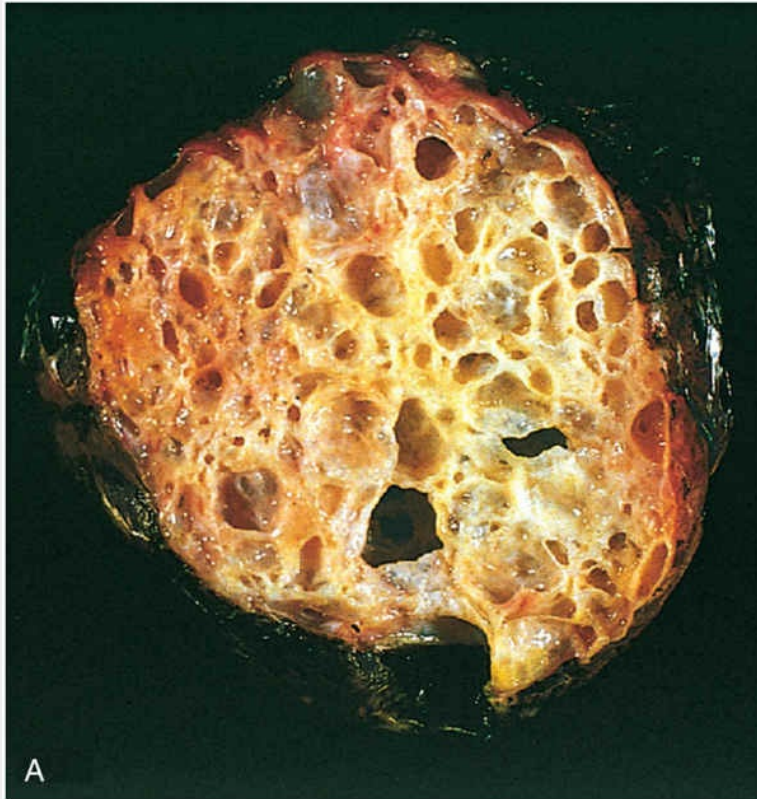
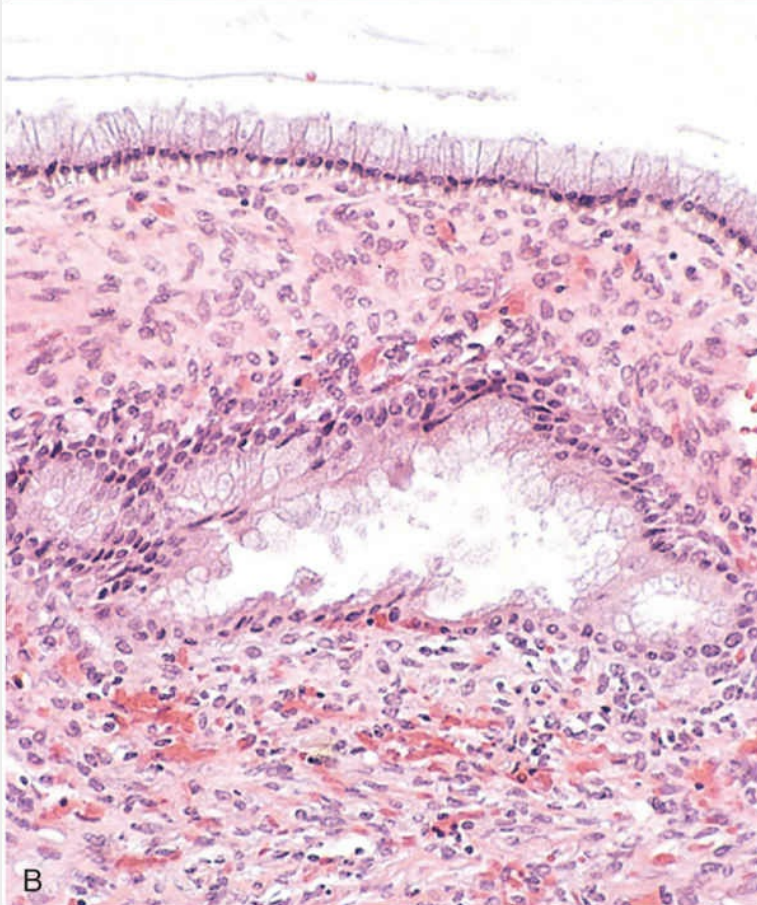
Ao exame macroscópico, os tumores mucinosos apresentam massas císticas que podem ser indistinguíveis de tumores serosos, exceto pela natureza mucinosa do conteúdo cístico. No entanto, **eles são mais propensos a serem grandes e multicísticos** (Fig. 19.17A). **Tanto a penetração da serosa quanto a presença de áreas sólidas de crescimento são sugestivas de malignidade.** As células epiteliais produtoras de mucina revestem os cistos (Fig. 19.17B). Os tumores malignos são caracterizados por áreas sólidas de crescimento, empilhamento (estratificação) das células de revestimento, atipia citológica e invasão estromal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 19.17 Cistoadenoma mucinoso do ovário. (A) Cistoadenoma mucinoso com aparência multicística e septos delicados. Observe a presença de mucina brilhante dentro dos cistos. (B) Revestimento de células colunares de cistoadenoma mucinoso.

Em comparação aos tumores serosos, os tumores mucinosos são muito menos propensos a serem bilaterais. Às vezes, essa característica é útil na diferenciação entre tumores mucinosos do ovário, adenocarcinoma mucinoso metastático e tumor primário do sistema gastrointestinal (conhecido como **"tumor de Krukenberg"**), que produz massas ovarianas bilaterais de modo mais frequente.

Os tumores mucinosos ovarianos rompidos podem semear o peritônio; no entanto, esses depósitos tipicamente regridem de modo espontâneo. A implantação estável de células tumorais mucinosas no peritônio com produção de grande quantidade de mucina é chamada **pseudomixoma peritoneal**; na maioria dos casos, essa doença é causada pela disseminação metastática dos tumores no sistema gastrointestinal, principalmente no apêndice (Cap. 15).

O prognóstico do cistoadenocarcinoma mucinoso é um pouco melhor que o de seu homólogo seroso, embora o estágio, e não o tipo histológico (seroso *versus* mucinoso) seja o principal determinante do desfecho. As mutações no gene *KRAS* são detectadas em aproximadamente 50% dos carcinomas mucinosos ovarianos, no entanto, isso não coopera para sua diferenciação dos tumores gastrointestinais metastáticos, que também possuem uma alta frequência de mutações no gene KRAS.

Tumores Endometrioides

Esses tumores podem ser sólidos ou císticos; às vezes, desenvolvem-se em associação à endometriose. Ao exame microscópico, eles são caracterizados pela formação de glândulas tubulares, semelhantes àquelas do endométrio, dentro do revestimento dos espaços císticos. Embora existam formas benignas e limítrofes, os tumores

******ebook converter DEMO Watermarks*******

endometrioides geralmente são malignos. Apresentam-se de forma bilateral em cerca de 30% dos casos, e de 15% a 30% das mulheres portadoras desses tumores de ovário desenvolvem carcinoma de endométrio concomitante. Os carcinomas endometrioides do ovário, os quais se assemelham ao carcinoma do tipo endometrioide do endométrio, muitas vezes exibem mutações no gene supressor de tumor *PTEN*, bem como mutações em outros genes que também atuam na estimulação da via de sinalização PI3K-AKT.

Tumor de Brenner

O tumor de Brenner é um tumor de ovário raro, sólido e geralmente unilateral, constituído por um estroma abundante que contém ninhos de epitélio de transição similar ao do sistema urinário. Ocasionalmente, os ninhos são císticos e revestidos por células colunares secretoras de muco. Os tumores de Brenner possuem geralmente cápsula lisa, e são de coloração branco-acinzentada ao corte, variando desde alguns centímetros até 20 cm de diâmetro. Esses tumores podem surgir a partir do epitélio de superfície ou do epitélio urogenital aprisionado no interior da crista germinal. Embora a maioria desses tumores seja benigna, tanto tumores malignos quanto limítrofes já foram descritos.

Outros Tumores Ovarianos

Vários outros tipos de tumores originados a partir de células germinativas e das células estromais do cordão sexual também surgem no ovário, no entanto apenas os teratomas oriundos de células germinativas são suficientemente comuns para merecer uma descrição. A Tabela 19.4 relaciona algumas características marcantes de outras neoplasias provenientes tanto de células germinativas quanto do cordão sexual.

Tabela 19.4

Características Marcantes das Neoplasias de Célula Germinativa do Ovário e do Cordão Sexual

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neoplasia	Pico de Incidência	Localização Típica	Características Morfológicas	Comportamento
Origem das Células Germinativas				
Disgerminoma	Segunda a terceira década de vida Ocorre com disgenesia da gônada	Unilateral em 80%-90%	Homólogo ao seminoma testicular Lâminas ou cordões de grandes células claras Estroma pode conter linfócitos e granulomas ocasionais	Todos malignos, porém somente um terço metastiza; todos radiossensíveis; taxa de cura de 80%
Coriocarcinoma	Primeiras três décadas de vida	Unilateral	Idêntico ao tumor placentário Dois tipos de células epiteliais: citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto	Sofre metástase precocemente e de modo amplo Focos primários podem se degenerar, restando apenas as metástases Resistentes à quimioterapia
Tumores do Cordão Sexual				
Células da teca e da granulosa	Maioria na pós-menopausa, mas pode ocorrer em qualquer idade	Unilateral	Composto por uma mistura de células da granulosa cuboides e células da teca fusiformes ou arredondadas repletas de lipídeos Componentes da granulosa podem lembrar folículos ovarianos na forma de corpúsculos de Call-Exner	Podem produzir grande quantidade de estrogênio Componente da granulosa pode ser maligno (5%-25%)
Fibroma/tecoma	Qualquer idade	Unilateral	Células da teca arredondadas de coloração amarela (repleta de lipídeos)	A maioria hormonalmente inativa Cerca de 40% produzem ascite e hidrotórax (síndrome de Meigs) Raramente maligno
Células de Sertoli/Leydig	Qualquer idade	Unilateral	Lembra o desenvolvimento do testículo com túbulos ou cordões e células de Sertoli arredondadas de coloração rosa	Muito masculinizante ou não feminilizante Raramente maligno
Metástases para o Ovário				
	Idade avançada	Maioria bilateral	Células tumorais anaplásicas, cordões, glândulas, dispersos em fundo fibroso Células podem ser em "anel de sinete" e secretoras de mucina	Tumores primários são do sistema gastrointestinal (tumores de Krukenberg), mama e pulmão

Teratomas

Os teratomas são responsáveis por 15% a 20% dos tumores do ovário.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Uma característica preocupante desses tumores de células germinativas é a sua predileção em surgir nas duas primeiras décadas de vida; para piorar a situação, quanto mais jovem a pessoa, maior a probabilidade de malignidade. Mais de 90% dessas neoplasias de células germinativas, contudo, são teratomas císticos maduros benignos; a variante maligna é rara.

Teratomas Císticos Benignos (Maduros)

Os teratomas císticos benignos (maduros) são marcados pela presença de tecidos maduros derivados de todas as três camadas de células germinativas: ectoderma, endoderma e mesoderma. Geralmente esses tumores possuem cistos revestidos por epiderme repletos de apêndices anexiais — por isso, a designação comum de *cistos dermoides*. A maioria é descoberta em mulheres jovens como massas ovarianas ou encontrada acidentalmente em radiografias ou varreduras abdominais, porque possuem focos de calcificação causados por estruturas semelhantes a dentes presentes no interior do tumor. Cerca de 90% são unilaterais, sendo o lado direito mais comumente afetado. Raramente essas massas císticas excedem 10 cm de diâmetro. Ao corte, muitas vezes estão repletas de secreção sebácea e pelos emaranhados que, quando removidos, revelam um revestimento epidérmico com pelos (Fig. 19.18). Às vezes, há uma projeção nodular da qual se projetam dentes. Ocasionalmente, há a presença de focos de osso e cartilagem, ninhos de epitélio brônquico ou gastrointestinal e outros tecidos também.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

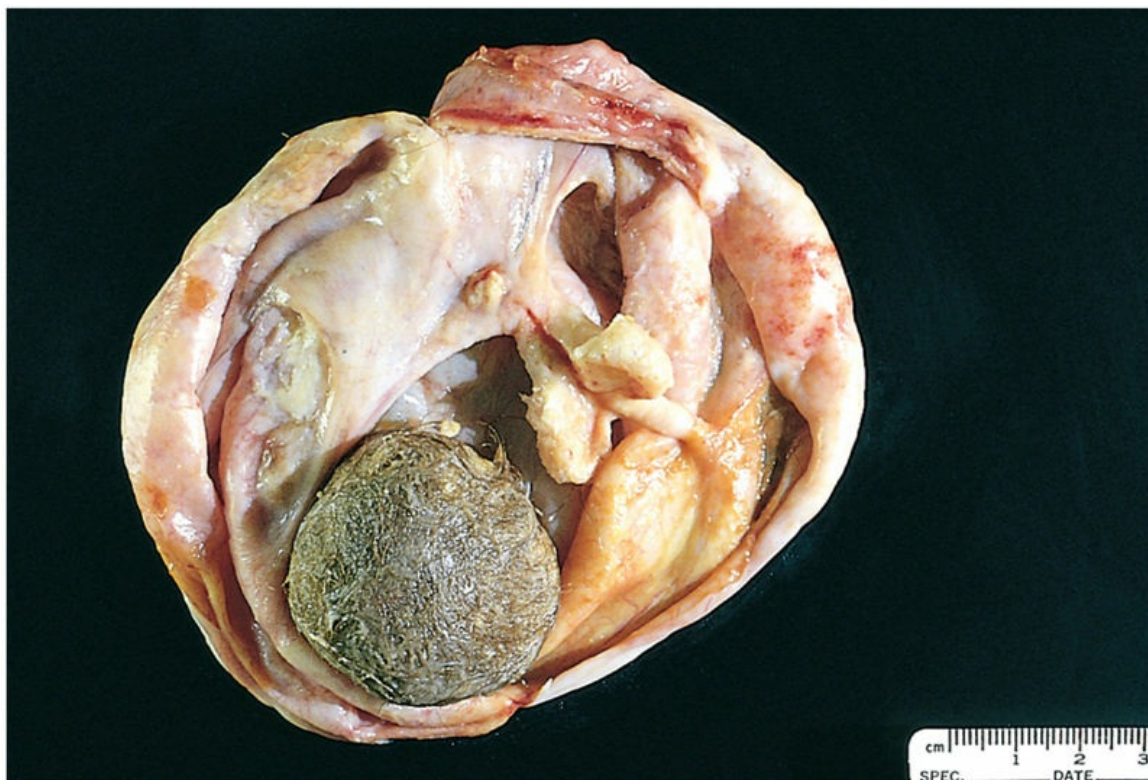



FIGURA 19.18 Teratoma cístico maduro (cisto dermoide) do ovário. Uma bola de pelos (inferior) e uma mistura de tecidos são evidentes. (Cortesia do Dr. Christopher Crum, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Por motivos desconhecidos, tais neoplasias às vezes resultam em infertilidade e são propensas a sofrer torção (em 10% a 15% dos casos), o que constitui uma emergência cirúrgica aguda. Uma complicação paraneoplásica rara, porém fascinante, é a encefalite límbica, que pode se desenvolver em mulheres com teratomas contendo tecido neural maduro que, muitas vezes, regride com a ressecção tumoral. Observa-se transformação maligna em cerca de 1% dos casos, geralmente para carcinoma de células escamosas.

Teratomas Malignos Imaturos

Teratomas malignos (imaturos) são encontrados no início da vida, sendo a idade média de detecção clínica aos 18 anos. Eles são tipicamente volumosos, parecem sólidos ao corte e frequentemente possuem áreas de necrose; raramente estão presentes focos císticos contendo secreção sebácea, pelos e outras características semelhantes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

àquelas dos teratomas maduros. Ao exame microscópico, a característica distintiva consiste na presença de elementos imaturos ou minimamente diferenciados de cartilagem, osso, músculo, nervo ou outros tecidos. Tal como acontece com outros tumores, o prognóstico depende do grau e do estágio.

Teratomas Especializados

Um subtipo raro de teratoma é completamente composto por tecido especializado. O exemplo mais comum é o *struma ovarii*, composto inteiramente por tecido tireoidiano maduro que pode realmente causar um quadro de hipertireoidismo. Esses tumores aparecem como massas ovarianas pequenas, sólidas, unilaterais e de coloração marrom. Outros teratomas especializados incluem os tumores carcinoides de ovário, que em raras ocasiões produzem a síndrome carcinoide.

Características Clínicas

O manejo de todas as neoplasias do ovário impõe um desafio clínico formidável, visto que os sinais ou sintomas geralmente aparecem apenas quando os tumores estão bem avançados. Os tumores ovarianos de origem do epitélio de superfície geralmente são assintomáticos até que se tornem grandes o suficiente para causar sintomas resultantes da pressão no local (p. ex., dor, queixas gastrointestinais, frequência urinária). Na verdade, cerca de 30% de todas as neoplasias ovarianas são descobertas acidentalmente em exame ginecológico de rotina. Massas maiores, especialmente os tumores epiteliais comuns, podem causar aumento na circunferência abdominal. Massas menores, particularmente os cistos dermoides, às vezes giram em seus pedículos (torção), produzindo dor abdominal intensa que simula um quadro de abdome agudo. A disseminação metastática de tumores serosos malignos muitas vezes provoca ascite, enquanto que os tumores ovarianos funcionais frequentemente se destacam devido às endocrinopatias que produzem.

Infelizmente, o tratamento dos tumores de ovário continua sendo insatisfatório; apenas um discreto aumento na sobrevida foi alcançado

******ebook converter DEMO Watermarks*******

desde meados dos anos 1970. Métodos de rastreamento que detectam tumores iniciais são extremamente necessários, porém os avaliados até o momento são de valor limitado. Um desses marcadores, a proteína CA-125, é elevada no soro de 75% a 90% das mulheres com câncer epitelial do ovário. Entretanto, a CA-125 é indetectável em até 50% das mulheres com câncer restrito ao ovário; além disso, esta proteína encontra-se frequentemente elevada em uma variedade de condições benignas e cânceres não ovarianos. Deste modo, sua utilização como teste de triagem em mulheres assintomáticas na pós-menopausa é limitada. Atualmente, a quantificação da proteína CA-125 é mais importante no monitoramento da resposta à terapia.

Resumo

Tumores ovarianos

- Os tumores podem surgir do epitélio, das células estromais do cordão sexual ou das células germinativas.
- Os tumores epiteliais são os tipos mais comuns de tumores ovarianos malignos e acometem mais mulheres com idade superior a 40 anos.
- Os principais tipos de tumores epiteliais são os serosos, mucinosos e endometrioides. Cada um deles pode apresentar um comportamento benigno, maligno ou limítrofe.
- O carcinoma seroso é o mais comum e muitas vezes surge da tuba uterina distal.
- Os tumores das células estromais do cordão sexual podem apresentar diferenciação para células da granulosa, de Sertoli, de Leydig ou ainda células do tipo estromal do ovário. Dependendo da diferenciação, estes podem produzir estrogênios ou androgênios.
- Os tumores de células germinativas (principalmente os teratomas císticos) são os tumores ovarianos mais comuns em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mulheres jovens; a grande maioria é benigna.

- Tumores de células germinativas podem diferenciar-se em ovogônia (disgerminoma), tecido embrionário primitivo (embrionário), saco vitelino (tumor do seio endodérmico), tecido placentário (coriocarcinoma) ou vários tipos de tecidos (teratoma).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças da Gravidez

Doenças da gravidez e condições patológicas da placenta são importantes para a morbidade e a mortalidade da mãe e da criança. Um número limitado de distúrbios, em que o conhecimento das lesões morfológicas contribui para a compreensão da doença clínica, é discutido nesta seção.

Inflamações e infecções placentárias

As infecções podem atingir a placenta por qualquer um de dois caminhos: (1) ascensão através do canal do parto ou (2) disseminação hematogênica (transplacentária).

As *infecções ascendentes* são de longe as mais comuns; na maioria dos casos são bacterianas e estão associadas à ruptura prematura das membranas fetais. Ao exame microscópico, o corioâmnio apresenta infiltração neutrofílica associada a edema e congestão (corioamnionite aguda). Ao estender-se além das membranas, a infecção pode afetar o cordão umbilical e as vilosidades placentárias, resultando em vasculite aguda do cordão (funisite). As infecções ascendentes são causadas por *Micoplasma*, *Candida* e bactérias da flora vaginal.

As infecções placentárias raramente surgem por *disseminação hematogênica* de bactérias e outros microrganismos; ao exame histológico, as vilosidades placentárias são as estruturas mais frequentemente afetadas (vilosite). A sífilis, tuberculose, listeriose, toxoplasmose e vários vírus (rubéola, citomegalovírus, vírus herpes simples) podem causar vilosite placentária. As infecções transplacentárias podem afetar o feto e dar origem ao então denominado complexo "TORCH" (toxoplasmose, outras infecções, rubéola, infecção por citomegalovírus, herpes) (Cap. 7).

Gravidez ectópica

A gravidez ectópica é definida como a implantação de um ovócito

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fertilizado em qualquer outro local que não o útero, o que pode ocorrer em até 1% das gestações. Em mais de 90% desses casos, a implantação ocorre nas tubas uterinas (gravidez tubária); outros locais incluem os ovários e a cavidade abdominal. Qualquer fator que retarde a passagem do ovócito pelas tubas uterinas predispõe à gravidez ectópica. Em cerca de metade dos casos, a passagem mais lenta é atribuída à inflamação crônica e cicatrizes na tuba uterina; tumores intrauterinos e a endometriose também podem dificultar a passagem do ovócito. Em outros 50% das gestações tubárias, nenhuma causa anatômica é encontrada. As gestações ovarianas provavelmente resultam de casos raros nos quais o ovócito é fertilizado assim que o folículo se rompe. A gestação no interior da cavidade abdominal ocorre quando o ovo fertilizado sai da extremidade fimbriada da tuba uterina e se implanta no peritônio.

Morfologia

Em todos os locais, o desenvolvimento inicial das gestações ectópicas prossegue normalmente, com formação de tecido placentário, do saco amniótico e alterações deciduais. Em gestações tubárias, a placenta invasora eventualmente penetra a parede da tuba uterina, causando um **hematoma intratubário (hematossalpinge)**, **hemorragia intraperitoneal** ou ambos. A tuba uterina está geralmente distendida por sangue recentemente coagulado que contém pedaços de tecido placentário cinza e partes fetais. O diagnóstico histológico depende da visualização das vilosidades placentárias ou, raramente, do embrião.

Até a ruptura ocorrer, uma gravidez ectópica pode ser indistinguível de uma gravidez normal, apresentando interrupção da menstruação e elevação dos níveis séricos e urinários dos hormônios placentários. Sob a influência desses hormônios, o endométrio (em aproximadamente 50% dos casos), sofre as alterações deciduais e de hipersecreção típicas da gestação. A ausência de níveis elevados de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gonadotrofina não exclui o diagnóstico, porque a fixação precária e a necrose da placenta ectópica são comuns. A ruptura de uma gravidez ectópica pode ser catastrófica, com o aparecimento súbito de dor abdominal intensa e sinais de abdome agudo, muitas vezes seguidos de choque. Uma intervenção cirúrgica imediata é necessária.

 Resumo

Gravidez ectópica

- A gravidez ectópica é definida como a implantação de um ovócito fertilizado fora do corpo uterino. Aproximadamente 1% das gestações implanta-se de forma ectópica; o local mais comum é a tuba uterina.
- A salpingite crônica com cicatrizes é um importante fator de risco para a gravidez ectópica tubária.
- A ruptura de uma gravidez ectópica é uma emergência médica que, se não tratada, pode resultar em exsanguinação e morte.

Doença trofoblástica gestacional

A doença trofoblástica gestacional refere-se a uma proliferação anormal de células de trofoblasto fetal. A Organização Mundial da Saúde classifica essas doenças em duas categorias: lesões molares e lesões não molares. As lesões molares são ainda subdivididas em molas hidatidiformes parciais, completas e invasivas. A categoria não molar inclui o coriocarcinoma e outros tipos mais raros de doenças malignas derivadas de trofoblasto. Todos produzem gonadotrofina coriônica humana (hCG), que pode ser detectada no sangue e na urina em níveis consideravelmente mais elevados do que os alcançados durante a gravidez normal. Além de auxiliar no diagnóstico, os níveis sanguíneos ou urinários do hCG podem ser utilizados para monitorar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

a eficácia do tratamento. Os médicos preferem o termo geral doença trofoblástica gestacional porque a resposta à terapia, avaliada pelos níveis hormonais, é significativamente mais importante do que a subtipagem patológica das lesões. No entanto, a genética, a patologia e a história natural dessas doenças são suficientemente distintas para merecer uma discussão separada.

Mola Hidatiforme: Completa e Parcial

A mola hidatiforme típica consiste em uma massa volumosa de vilosidades coriônicas entumescidas, às vezes cisticamente dilatadas, que macroscopicamente se parecem com estruturas em cacho de uva. Quantidades variáveis de epitélio coriônico normal a altamente atípico recobrem as vilosidades entumescidas. Existem dois subtipos distintos de mola hidatiforme: *completa* e *parcial*. As molas hidatiformes completas não são compatíveis com a embriogênese e raramente contêm partes fetais. Todas as vilosidades coriônicas são anormais, e as células epiteliais coriônicas são diploides (46,XX ou, raramente, 46,XY). A mola hidatiforme parcial é compatível com formação inicial de embrião e, portanto, pode conter componentes fetais, algumas vilosidades coriônicas normais e é quase sempre triploide (p. ex., 69,XXY) (Tabela 19.5). Ambos os tipos resultam de fertilização anormal, com excesso de material genético paterno. Em uma mola completa, todo o conteúdo genético é fornecido por dois espermatozoides (ou por espermatozoide diploide), formando-se células diploides que contêm apenas cromossomos paternos, enquanto que em uma mola parcial um ovócito normal é fertilizado por dois espermatozoides (ou por espermatozoide diploide), resultando em um cariótipo triploide com predominância de genes paternos.

Tabela 19.5

Características da Mola Hidatiforme Completa e Parcial

Característica	Mola Completa	Mola Parcial
Cariótipo	46,XX (46,XY)	Triploide (69,XXY)
Edema das vilosidades	Todas as vilosidades	Algumas vilosidades

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Proliferação do trofoblasto	Difusa; circunferencial	Focal; leve
hCG no soro	Elevado	Menos elevado
hCG no tecido	++++	+
Risco de coriocarcinoma subsequente	2%	Raro

hCG, gonadotrofina coriônica humana.

A incidência de mola hidatiforme completa é de cerca de 1 a 1,5 por 2.000 gestações nos Estados Unidos e outros países ocidentais. Por motivos desconhecidos, a incidência é muito maior nos países asiáticos. As molas são mais comuns em mulheres com idade inferior a 20 anos e superior aos 40 anos, além disso, um histórico prévio desta condição aumenta o risco da doença molar em gestações subsequentes. Embora a doença molar antes fosse descoberta com 12 a 14 semanas de gestação durante a investigação daquelas que apresentavam "altura uterina maior que a esperada para a idade gestacional", o monitoramento precoce das gestações por ultrassom reduziu a idade gestacional da detecção. Nas molas completas e parciais, a elevação do hCG no sangue materno e a ausência de sons cardíacos fetais são típicos.

Morfologia

Em casos avançados, a cavidade uterina é expandida por uma massa friável, delicada, de estruturas císticas translúcidas de paredes finas (Fig. 19.19). Partes fetais raramente são observadas em molas completas, mas são comuns em molas parciais. Ao exame microscópico, a **mola completa** apresenta edema hidrópico das vilosidades coriônicas pobremente vascularizadas, com estroma edematoso, mixomatoso e frouxo. O epitélio coriônico tipicamente exibe uma proliferação tanto do citotrofoblasto quanto do sinciciotrofoblasto (Fig. 19.20). A classificação histológica para a predição do desfecho clínico das molas foi suplantada pelo monitoramento cuidadoso dos níveis de hCG. Em **molas parciais**, o edema viloso envolve apenas algumas das vilosidades e a proliferação trofoblástica é focal e discreta. Na maioria dos casos de mola parcial, algumas células fetais estão presentes, variando desde

******ebook converter DEMO Watermarks*******

eritrócitos fetais nas vilosidades placentárias até um feto totalmente formado, em casos raros.

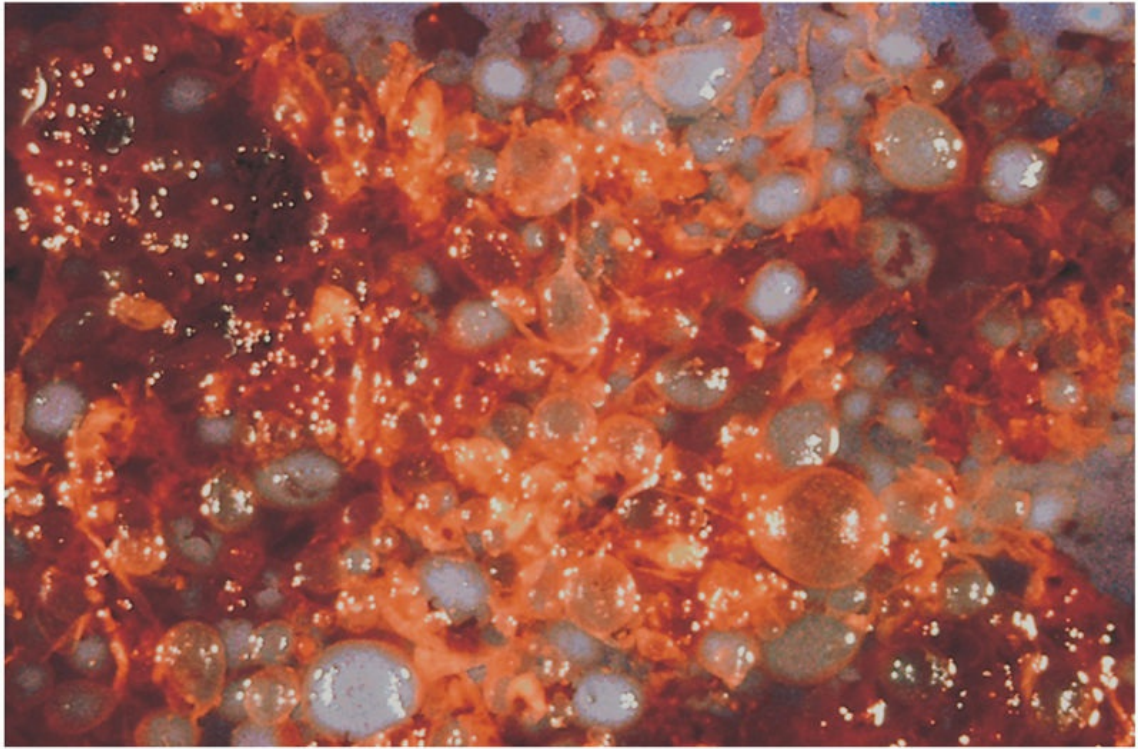



FIGURA 19.19 Mola hidatiforme completa, constituída por numerosas vilosidades entumescidas (hidrópicas).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

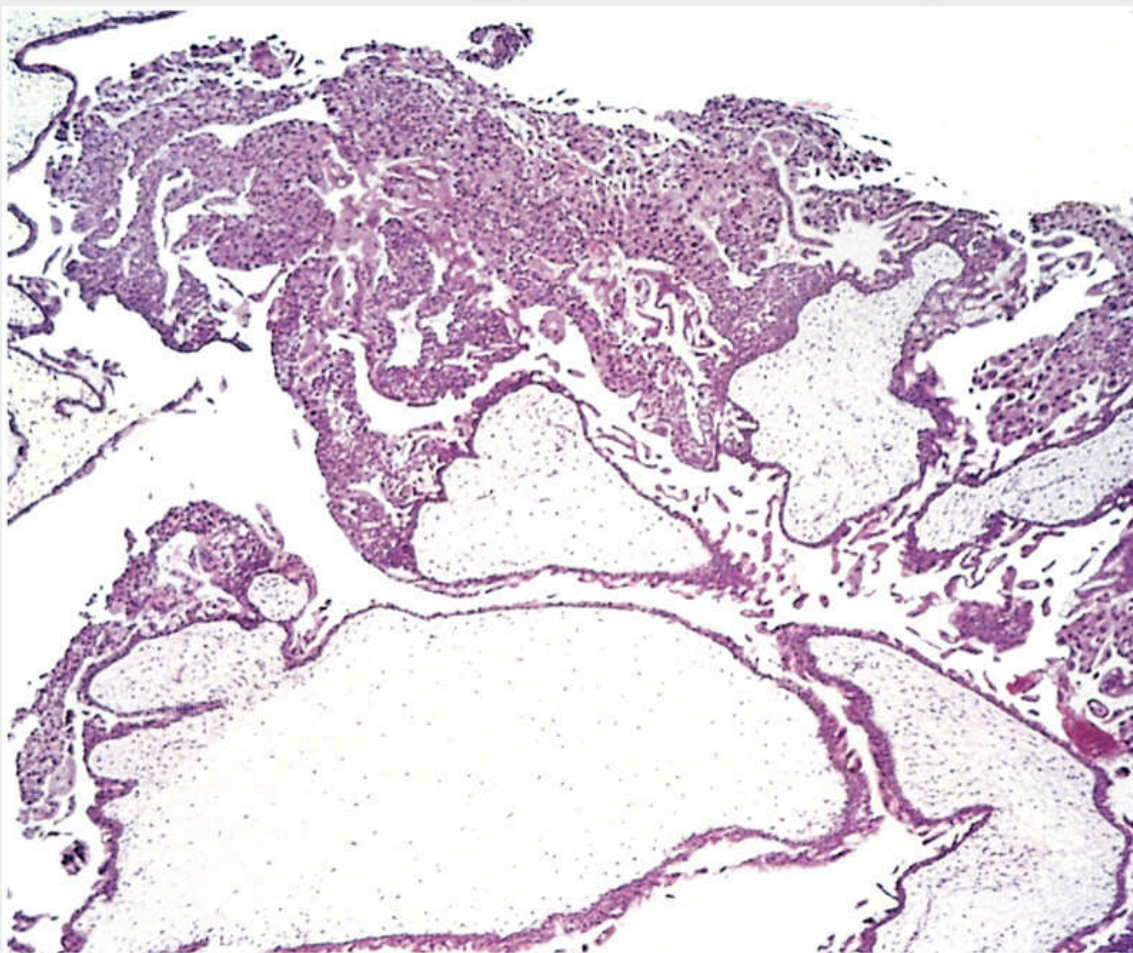



FIGURA 19.20 Mola hidatiforme completa. Nessa imagem microscópica, vilosidades hidrópicas distendidas (*abaixo*) e proliferação do epitélio coriônico (*acima*) estão evidentes. (Cortesia do Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Em geral, 80% a 90% das molas não recorrem após curetagem completa, porém 10% das molas completas são invasivas (descritas a seguir). Não mais do que 2% a 3% originam um coriocarcinoma.

Mola Invasiva

As molas invasivas são molas completas localmente invasivas, porém não possuem o potencial metastático do coriocarcinoma. Uma mola invasiva mantém as vilosidades hidrópicas, as quais penetram profundamente na parede uterina, possivelmente causando sua

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ruptura e, algumas vezes, uma hemorragia que ameaça a vida. Ao exame microscópico, o epitélio das vilosidades apresenta alterações atípicas, com a proliferação de componentes tanto trofoblásticos quanto sinciciotrofoblásticos.

A invasividade acentuada dessa lesão torna sua remoção tecnicamente difícil, contudo não ocorrem metástases. As vilosidades hidrópicas podem embolizar para órgãos distantes, tais como pulmões ou cérebro, porém esses êmbolos não se comportam como verdadeiras metástases e podem regredir espontaneamente. Por causa da invasão mais profunda no miométrio, uma mola invasiva é difícil de ser completamente removida por curetagem, por isso, se o nível de β-hCG sérico permanecer elevado, é necessário um tratamento adicional. Felizmente, na maioria dos casos, a cura é possível com a quimioterapia.

Coriocarcinoma Gestacional

O coriocarcinoma, um tumor maligno muito agressivo, surge do epitélio coriônico gestacional ou, menos frequentemente, a partir de células totipotentes do interior das gônadas (como um tumor de células germinativas). Esses tumores são raros no hemisfério ocidental (eles ocorrem em cerca de uma a cada 30.000 gestações nos Estados Unidos); contudo são muito mais comuns em países asiáticos e africanos, atingindo a frequência de uma a cada 2.000 gestações. Aproximadamente 50% dos coriocarcinomas surgem de molas hidatiformes completas; cerca de 25% se desenvolvem após um aborto, enquanto o restante se manifesta após uma gravidez aparentemente normal. Na maioria dos casos, o coriocarcinoma se manifesta por corrimento sangrento de coloração marrom, acompanhado de um título ascendente de β-hCG no sangue e na urina, na ausência de aumento uterino marcante, como seria observado em uma mola. Em geral, os títulos de β-hCG são muito mais elevados do que aqueles associados a uma mola.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os coriocarcinomas geralmente surgem como massas uterinas hemorrágicas e necróticas. Às vezes, a necrose é tão extensa que pouco tumor viável permanece. Na verdade, a lesão primária pode se “autodestruir” e somente as metástases contarão a história. Muito cedo, o tumor invade o miométrio e os vasos. **Em contraste às molas hidatiformes e às molas invasivas, não são formadas vilosidades coriônicas; em vez disso, o tumor é composto por citotrofoblastos e sinciciotrofoblastos cuboides e anaplásicos** (Fig. 19.21).

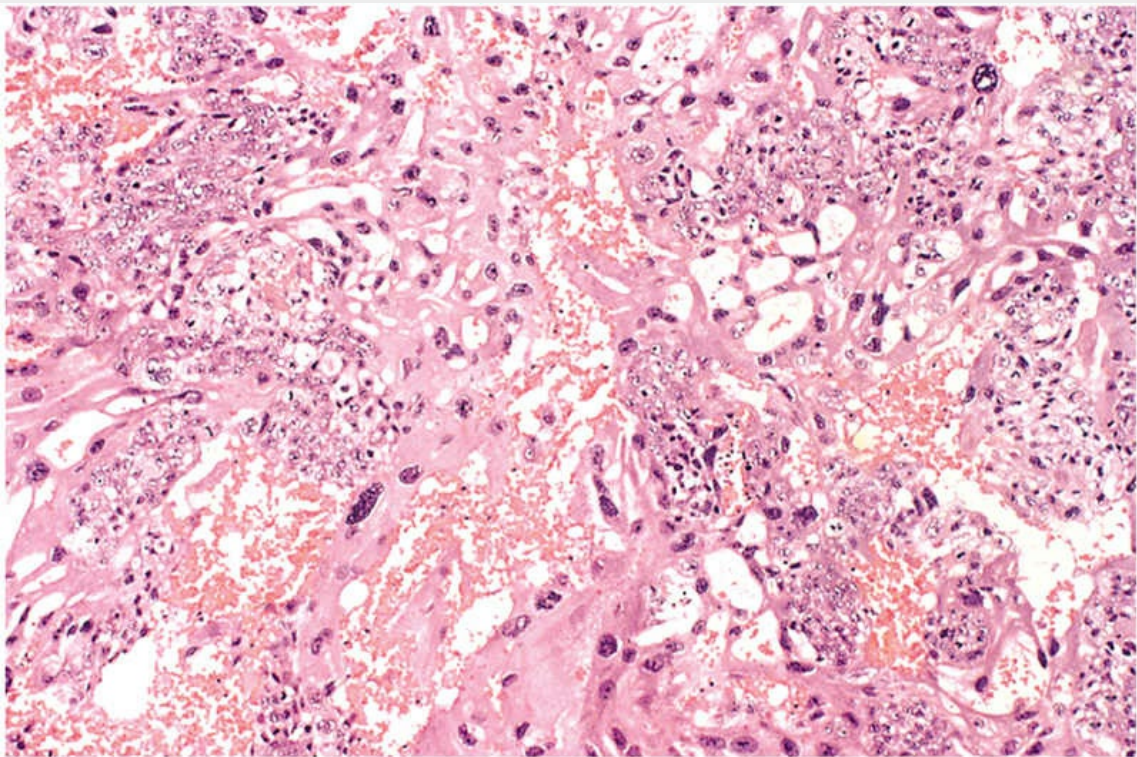



FIGURA 19.21 Coriocarcinoma. Este campo contém tanto citotrofoblastos neoplásicos quanto sinciciotrofoblastos multinucleados. (Cortesia do Dr. David R. Genest, Brigham and Women’s Hospital, Boston, Massachusetts.)

No momento em que um coriocarcinoma é diagnosticado, geralmente sua disseminação vascular generalizada já ocorreu em direção aos pulmões (50%), vagina (30-40%), cérebro, fígado ou rins. A invasão linfática é rara.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

Apesar da natureza extremamente agressiva do coriocarcinoma placentário, esses tumores são extremamente sensíveis à quimioterapia. Praticamente 100% dos pacientes afetados são curados, até mesmo aqueles com metástases em locais distantes, como os pulmões. Por outro lado, a resposta à quimioterapia em casos de coriocarcinomas que surgem nas gônadas (ovários ou testículos) é relativamente ruim. Essa diferença impressionante no prognóstico pode estar relacionada com a presença de antígenos paternos em coriocarcinomas placentários, os quais estão ausentes em lesões gonadais. Assim, uma resposta imune materna contra os antígenos estranhos (paternos) pode ajudar a eliminar o tumor, atuando como coadjuvante à quimioterapia.

Tumor Trofoblástico do Sítio Placentário

Os tumores trofoblásticos do sítio placentário são derivados do sítio placentário ou do trofoblasto intermediário, uma célula que possui características morfológicas e funcionais que se sobrepõem aquelas dos trofoblastos e sincitiotrofoblastos. Esses tumores diploides raros, muitas vezes de cariótipo XX, normalmente surgem poucos meses após a gravidez. Como trofoblastos intermediários não produzem hCG em grande quantidade, as concentrações de hCG tornam-se apenas discretamente elevadas. Mais tipicamente, esses tumores produzem o hormônio lactogênio placentário humano. Um curso clínico lento é típico, com um desfecho geralmente favorável se o tumor estiver restrito ao endomiométrio. No entanto, é importante salientar que tumores trofoblásticos de sítio placentário não são tão sensíveis à quimioterapia quanto outros tumores trofoblásticos, e seu prognóstico é ruim quando a disseminação ocorre além do útero.

Resumo

Doença trofoblástica gestacional

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A doença molar é causada pela contribuição anormal de cromossomos paternos para o concepto.
- As molas parciais são triploides e possuem dois conjuntos de cromossomos paternos. Elas são geralmente acompanhadas por tecido fetal. Há uma taxa baixa de doença persistente.
- As molas completas são diploides e todos os cromossomos são paternos. Raramente, os tecidos embrionários ou fetais estão associados à mola completa.
- Entre as molas completas, 10% a 15% estão associadas à doença persistente, que geralmente assume a forma de uma mola invasiva. Apenas 2% das molas completas evoluem para o coriocarcinoma.
- O coriocarcinoma gestacional é um tumor altamente invasivo e frequentemente metastático que, em contraste ao coriocarcinoma ovariano, é responsivo à quimioterapia e curável na maioria dos casos.
- O tumor trofoblástico do sítio placentário é um tumor indolente do trofoblasto intermediário que produz lactogênio placentário humano. Pode ser curado cirurgicamente, mas uma vez que se espalha, não responde bem à quimioterapia.

Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia (Toxemia da Gravidez)

O desenvolvimento de hipertensão acompanhada por proteinúria e edema, no terceiro trimestre da gravidez, é denominado pré-eclâmpsia. Essa síndrome ocorre em 5% a 10% das gestações, particularmente nas primeiras gestações de mulheres com mais de 35 anos de idade. Em mulheres gravemente afetadas, podem ocorrer convulsões e o conjunto de sintomas é então denominado *eclâmpsia*. Por um precedente há muito existente, a pré-eclâmpsia e a eclâmpsia ainda são, por vezes, referidas como toxemia da gravidez. Nenhuma toxina transmitida pelo sangue foi identificada, e esse nome historicamente consagrado é um equívoco. O reconhecimento e o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tratamento precoce da pré-eclâmpsia tornaram a eclâmpsia, especialmente a eclâmpsia fatal, rara.

Embora os eventos desencadeantes exatos que iniciam essas síndromes sejam desconhecidos, uma característica comum subjacente a todos os casos é o fluxo insuficiente de sangue materno para a placenta, secundário à remodelação inadequada das artérias espiraladas do leito vascular uteroplacentário. Na gravidez normal, as paredes musculoelásticas das artérias espiraladas são invadidas por trofoblastos, permitindo que se dilatem em grandes sinusoides vasculares. Na pré-eclâmpsia e eclâmpsia, essa remodelação vascular é prejudicada, as paredes musculoelásticas são mantidas e os canais permanecem estreitos. A redução do fluxo sanguíneo uteroplacentário parece causar hipóxia da placenta, disfunção placentária e a liberação alterada de fatores circulantes que regulam a angiogênese. Especificamente, foram observados aumentos nos fatores anti-angiogênicos FlT1 solúveis (sFlt1), endoglina solúvel (sEng) e reduções nos fatores pró-angiogênicos, como o VEGF. Há a hipótese de que esses distúrbios resultem em disfunção da célula endotelial, hiperreatividade vascular e microangiopatia em órgão-alvo. Embora a base exata da pré-eclâmpsia continue indefinida, várias consequências graves foram associadas a essa condição:

- *Infarto placentário*, decorrente de hipoperfusão crônica.
- *Hipertensão*, devido à diminuição da produção endotelial dos vasodilatadores prostaciclina e prostaglandina E_2, além do aumento da produção do vasoconstritor tromboxano A2.
- *Hipercoagulabilidade*, devida à disfunção endotelial e liberação de fator tecidual da placenta.
- *Falha de órgão-alvo*, principalmente do rim e do fígado, que ocorre em pacientes com eclâmpsia totalmente desenvolvida. Aproximadamente 10% dos pacientes com pré-eclâmpsia grave desenvolvem a então denominada “síndrome HELLP”, caracterizada por elevação das enzimas hepáticas, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia devido ao consumo de plaquetas e às vezes, coagulação intravascular

******ebook converter DEMO Watermarks*******

disseminada (CID).

Morfologia

As alterações morfológicas da pré-eclâmpsia e da eclâmpsia são variáveis e se correlacionam em algum grau com a gravidade do distúrbio. As **anormalidades placentárias** incluem:

- **Infartos**, que podem ser uma característica da gravidez normal, porém são muito mais numerosos na pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia.
- **Hemorragias retroplacentárias.**
- **Maturação precoce das vilosidades placentárias** associada ao edema das vilosidades, hipovascularização e aumento da produção de nós epiteliais sinciciais.
- **Necrose fibrinoide** e acúmulo focal de macrófagos repletos de lipídeos (aterose aguda) nos vasos deciduais.

Características Clínicas

A pré-eclâmpsia se desenvolve insidiosamente durante a 24ª a 25ª semanas da gestação, com edema, proteinúria e pressão arterial aumentada. Se a condição evoluir para eclâmpsia, a função renal estará prejudicada, a pressão arterial subirá ainda mais e poderão ocorrer convulsões. A terapia rápida no início do curso da doença interrompe as alterações nos órgãos associados, com todas as anormalidades resolvidas imediatamente após o parto ou a cesariana.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Mama

Três características importantes distinguem a mama de outros órgãos. Em primeiro lugar, em vez de ser essencial para a sobrevivência, sua principal função é o suporte nutricional de outro indivíduo, o bebê. Em segundo lugar, a estrutura do órgão sofre mudanças marcantes ao longo da vida: expansão do sistema lobular após a menarca, remodelação periódica durante a idade adulta, especialmente durante e após a gravidez, e, finalmente, involução e regressão dos lóbulos. Finalmente, as mamas são visíveis eapresentam um significado social, cultural e pessoal, não compartilhado por outros órgãos. Todas essas características são importantes ao se considerar as origens, as apresentações e o tratamento das doenças mamárias.

A unidade funcional da mama é o lóbulo, que é sustentado por um estroma intralobular especializado. As células epiteliais luminais internas produzem leite durante a lactação. As células mioepiteliais basais possuem função contrátil para assim auxiliar na ejeção do leite e também ajudam a sustentar a membrana basal. Os ductos são canais condutores de leite que alcançam o mamilo. O tamanho da mama é determinado principalmente pelo estroma interlobular, que aumenta durante a puberdade e involui com a idade. Cada constituinte normal é uma fonte de lesões benignas e malignas (Fig. 19.22).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

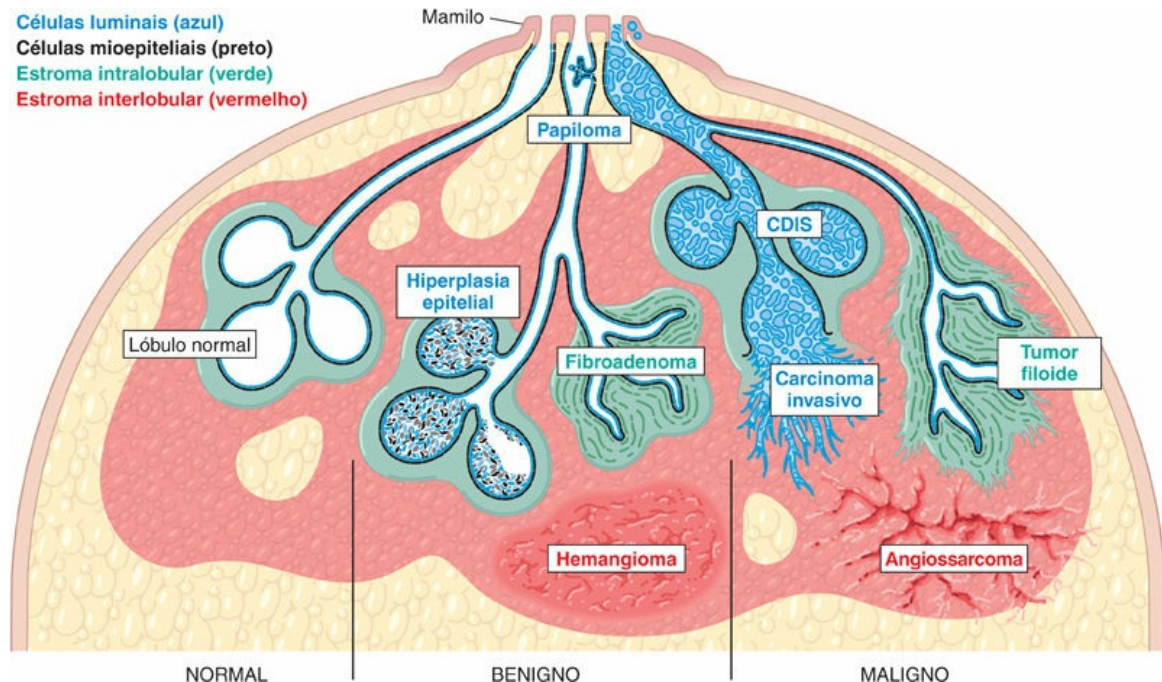



FIGURA 19.22 Origem das doenças mamárias. As lesões epiteliais benignas incluem os papilomas intraductais que crescem em padrão sinusoidal abaixo do mamilo e a hiperplasia epitelial que surge nos lóbulos. As lesões epiteliais malignas são principalmente os carcinomas mamários, que podem permanecer *in situ* ou invadir a mama e se espalhar por metástase. As células especializadas do estroma intralobular (*verde*) podem gerar fibroadenomas e tumores filoides, enquanto o estroma interlobular (*vermelho*) pode originar uma variedade de tumores benignos e malignos raros.

Apresentações clínicas das doenças mamárias

Os sinais e sintomas predominantes de doenças da mama são dor, alterações inflamatórias, secreção do mamilo, granulosidade, ou uma massa palpável (Fig. 19.23A). No entanto, poucos sintomas são tão graves que necessitem tratamento, sendo assim a principal razão para investigar a sua causa é avaliar a possibilidade de malignidade. A maioria das lesões sintomáticas da mama (>90%) é benigna. Ao se considerar as mulheres com câncer, cerca de 45% apresentam sintomas, enquanto o restante é diagnosticada por meio de exames de rastreamento (Fig. 19.23B).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A *dor* (mastalgia ou mastodinia) é um sintoma comum, muitas vezes relacionado com a menstruação, possivelmente devido ao edema cíclico e inchaço. A dor localizada em uma área específica é geralmente causada pela ruptura de um cisto ou por trauma no tecido adiposo (necrose gordurosa). Praticamente todas as massas dolorosas são benignas, entretanto, por razões desconhecidas, uma pequena fração dos cânceres (cerca de 10%) causa dor.
- A *inflamação* resulta em uma mama edematosa e eritematosa. É rara e muitas vezes causada por infecções, que só ocorrem com alguma frequência durante a lactação e amamentação. Uma doença muito semelhante ao quadro inflamatório é o carcinoma "inflamatório" da mama (discutido posteriormente).
- A *secreção do mamilo* pode ser normal quando em pequeno volume e bilateral. A lesão benigna mais comum que produz secreção no mamilo é o papiloma, o qual surge nos grandes ductos embaixo do mamilo (Fig. 19.22). As secreções que são espontâneas, unilaterais e sangrentas possuem maior risco para malignidade.
- Geralmente, *granulosidade* ou uma nodularidade difusa em toda a mama são provocadas pelo tecido glandular normal. Quando pronunciadas, os exames de imagem podem ajudar a determinar se uma massa discreta está presente.
- *Massas palpáveis* podem surgir de proliferações de células estromais ou de células epiteliais e geralmente são detectadas quando apresentam 2 a 3 cm de tamanho (Fig. 19.22). A maioria (aproximadamente 95%) é benigna; essas lesões tendem a ser redondas ou ovais, com limites circunscritos bem definidos. Em contraste, os tumores malignos normalmente invadem vários planos de tecido e possuem margens irregulares. No entanto, como alguns tipos de cânceres crescem enganosamente como massas circunscritas, todas as massas palpáveis exigem avaliação.
- A *ginecomastia* é o único sintoma da mama comum nos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

homens. Existe um aumento tanto do estroma quanto das células epiteliais, resultante de um desequilíbrio entre os estrogênios, que estimulam o tecido mamário, e os androgênios, os quais neutralizam esses efeitos.

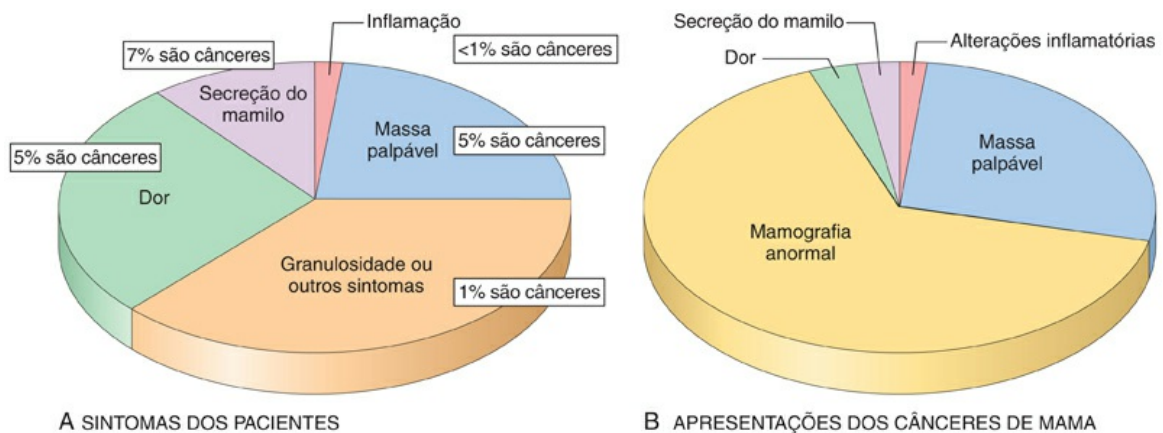



FIGURA 19.23 Sintomas na apresentação clínica de doenças mamárias. (A) Sintomas comuns relacionados com a mama que levam os pacientes a procurar atendimento médico. (B) Apresentações do câncer de mama.

Independentemente da apresentação de sintomas, a probabilidade de malignidade aumenta com a idade. Por exemplo, o risco de uma secreção do mamilo ser causada por câncer aumenta de 7% em mulheres com idade inferior a 60 anos para 30% em mulheres com mais de 60 anos. De modo semelhante, apenas 10% das massas palpáveis em mulheres com idade inferior a 40 anos são carcinomas, já em mulheres com mais de 50 anos esse percentual aumenta para 60%.

O *rastreamento mamográfico* foi introduzido na década de 1980 como um exame para detectar carcinomas de mama assintomáticos em fase inicial e não palpáveis, antes da sua disseminação metastática. A mamografia cumpriu essa promessa, pois o tamanho médio dos carcinomas invasivos detectados por este exame é de cerca de 1 cm (significativamente menor do que os cânceres identificados por palpação) e destes apenas 15% sofrerão metástase para os linfonodos regionais no momento do diagnóstico. Atualmente, nos Estados Unidos, a maioria dos cânceres em mulheres com mais de 50 anos de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

idade é detectada por mamografia (Fig. 19.23B). Tal como acontece com as lesões de mama sintomáticas, a probabilidade de um achado mamográfico anormal ser causado por uma lesão maligna aumenta com o avançar da idade, de 10% aos 40 anos para mais de 25% em mulheres com idade superior a 50 anos.

Resumo

Apresentações clínicas das doenças mamárias

- Os sintomas que afetam as mamas são avaliados principalmente para determinar se a malignidade está presente.
- Independentemente do sintoma, a causa subjacente é benigna na maioria dos casos.
- O câncer de mama é mais comumente detectado por meio da palpação de massas em mulheres mais jovens e em populações sem acompanhamento médico e ainda por rastreamento mamográfico em mulheres de idade mais avançada.

Processos inflamatórios

As doenças inflamatórias da mama são raras e podem ser causadas por infecções, doenças autoimunes ou reações do tipo corpo estranho. Os sintomas incluem eritema e edema, muitas vezes acompanhados por dor e sensibilidade focal. Como as doenças inflamatórias são raras, a possibilidade de que os sintomas sejam causados por carcinoma inflamatório deve sempre ser considerada (discutido posteriormente).

O único agente infeccioso que provoca doenças de mama com alguma frequência é o *Staphylococcus aureus*, que tipicamente penetra através de fissuras na pele do mamilo durante as primeiras semanas de amamentação. Os microrganismos invasores podem levar à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

formação de “abscessos lactacionais”, coleções de neutrófilos e bactérias associadas no tecido fibroadiposo. Se não for tratada, a necrose tecidual pode provocar o desenvolvimento de fístulas que se abrem para a pele. A maioria dos casos é tratada adequadamente com antibióticos e por contínua ordenha do leite. Incisão cirúrgica e drenagem são raramente necessárias.

Neoplasias do estroma

Os dois tipos de estroma na mama, intralobular e interlobular, originam diferentes tipos de neoplasias (Fig. 19.22). Historicamente, os tumores derivados do estroma intralobular foram classificados de forma simples em fibroadenomas benignos e em tumores filoides mais celulares, que às vezes recidivam após sua excisão e raramente seguem um curso maligno. Atualmente sabe-se que esses tumores compartilham mutações condutoras nos mesmos genes e parecem fazer parte de um espectro de neoplasias relacionadas. No entanto, a antiga classificação está enraizada no léxico médico e a seguiremos aqui devido à sua simplicidade.

Morfologia

Os tumores derivados do estroma intralobular são constituídos por células do estroma e células epiteliais (isto é, são “bifásicos”), uma vez que a proliferação neoplásica de fibroblastos lobulares especializados também estimula a proliferação reativa de células epiteliais lobulares. À medida que os fibroblastos intralobulares proliferam, eles deslocam e distorcem as células epiteliais para que elas formem estruturas alongadas em forma de fenda em vez de ácinos redondos. No **fibroadenoma** benigno, a massa tumoral possui bordas circunscritas e baixa celularidade (Fig. 19.24A); as mitoses são raras. Em contraste, nos **tumores filoides**, as células do estroma tendem a superar as células epiteliais, resultando em nódulos bulbosos de células estromais proliferantes recobertas por epitélio (Fig. 19.24B), originando o padrão de crescimento

******ebook converter DEMO Watermarks*******

"phyllodes" (do grego "semelhante a folhas") característico. Nos tumores filoides de alto grau, o epitélio pode ser escasso ou ausente, produzindo uma aparência sarcomatosa. Em geral, cerca de 2% dos tumores filoides metastizam para locais distantes.

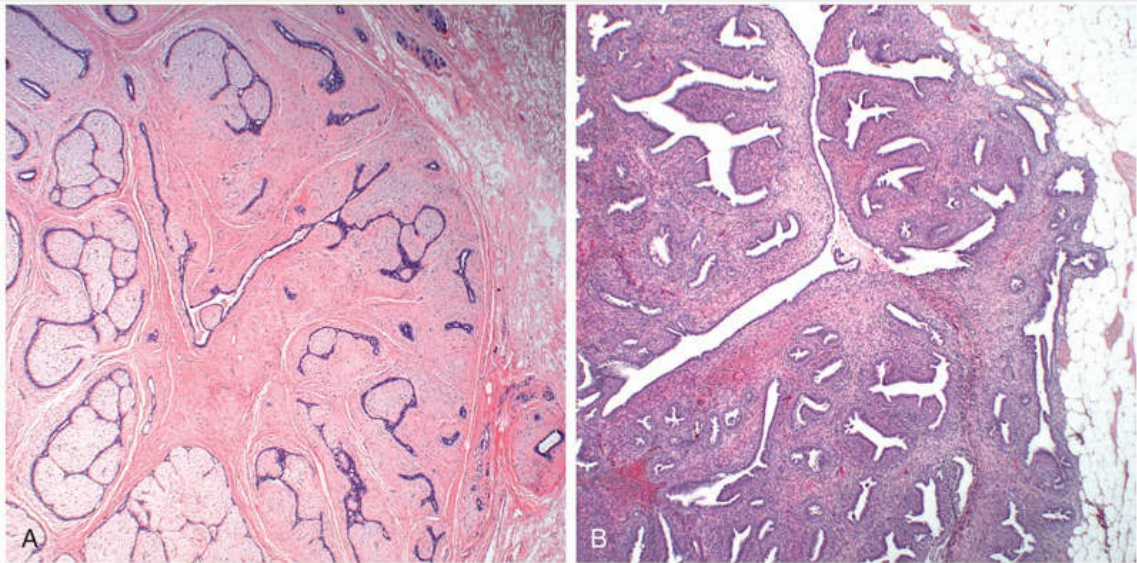



FIGURA 19.24 Neoplasias do estroma intralobular. (A) Fibroadenoma. Este tumor benigno possui um padrão de crescimento expansivo pressionando as bordas circunscritas do tumor. (B) Tumores filoides. As células estromais proliferantes distorcem o tecido glandular, formando espaços semelhantes a fendas e protuberâncias no estroma circundante.

As lesões do estroma interlobular são monofásicas (constituídas apenas por células mesenquimais) e incluem tumores benignos de tecidos moles encontrados em outras partes do corpo, como os hemangiomas (Cap. 10) e os lipomas (Cap. 21). A única doença maligna derivada de células estromais interlobulares digna de nota é o angiossarcoma (Cap. 21), que pode surgir na mama após radioterapia local. As morfologias destas lesões são descritas em outras seções.

Lesões epiteliais benignas

A maioria das lesões epiteliais benignas corresponde a achados

******ebook converter DEMO Watermarks*******

acidentais detectados pela mamografia. Seu principal significado clínico é a sua relação com o risco subsequente de desenvolvimento de câncer de mama. As mudanças benignas são subdivididas em três grupos, *doença não proliferativa, doença proliferativa sem atipia* e *doença proliferativa com atipia*, cada uma associada a um grau diferente de risco de câncer de mama (Tabela 19.6).

- A doença não proliferativa não está associada a um risco aumentado de câncer de mama.
- A doença proliferativa sem atipia engloba hiperplasias policlonais, as quais estão associadas a um risco ligeiramente maior de câncer de mama.
- A doença proliferativa com atipia inclui os "pré-cânceres" monoclonais que estão associados a aumento modesto no risco de câncer de mama em ambos os seios; em geral, de 13 a 17% das mulheres com estas lesões desenvolvem câncer de mama.

Tabela 19.6

Fatores Associados ao Desenvolvimento de Carcinoma Invasivo

Fator	Risco Relativo[a]	Risco Absoluto[a]
Mulheres sem fatores de risco	1,0	3%
Parente(s) de primeiro grau com câncer de mama[b]	1,2-9,0	4-30%
Mutação de genes supressores de tumor (p. ex., mutação do BRCA1) em células de linhagem germinativa	2,0-45,0	6 a > 90%
Histórico Menstrual		
Idade na menarca <12 anos	1,3	4%
Idade na menopausa >55 anos	1,5-2,0	5-6%
Gravidez		
Primeiro parto <20 anos (protetor)	0,5	1,6%
Primeiro parto entre 20-35 anos	1,5-2,0	5-6%
Primeiro parto >35 anos	2,0-3,0	6-10%
Nenhuma gestação (nulípara)	3,0	10%
Aleitamento materno (levemente protetor)	0,8	2,6%

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença Benigna da Mama		
Doença proliferativa sem atipia	1,5-2,0	5-6%
Doença proliferativa com atipia (HLA e HDA)	4,0-5,0	13-17%
Carcinoma *in situ* (ductal ou lobular)	8,0-10,0	25-30%
Radiação ionizante	1,1-1,4	3,6-4,6%
Alta densidade mamográfica	3,0-7,0	10-23%
Obesidade pós-menopausa e ganho de peso	1,1-3,0	3,6-10%
Reposição hormonal pós-menopausa	1,1-3,0	3,6-10%
Consumo de álcool	1,1-1,4	3,6-4,6%

[a] Risco relativo é a probabilidade de desenvolver câncer em comparação a uma mulher sem fatores de risco — cujo risco relativo é de 1,0. O risco absoluto consiste na fração de mulheres que se espera que desenvolvam carcinoma invasivo sem intervenção para redução de risco ao longo da vida. Para as mulheres sem fatores de risco, há cerca de 3% de chance de desenvolvimento de câncer de mama invasivo.

[b] O histórico familiar mais comum é de uma mãe que desenvolveu câncer após a menopausa. Este histórico não aumenta o risco de suas filhas.

Morfologia

A **doença não proliferativa** consiste em três alterações morfológicas principais: cistos, fibroses e adenoses. É denominada "não proliferativa" porque as lesões contêm uma única camada de células epiteliais. As lesões não proliferativas da mama mais comuns são cistos simples revestidos por uma camada de células luminais que frequentemente sofrem metaplasia apócrina (Fig. 19.25A). As secreções apócrinas podem ser calcificadas e detectadas pela mamografia. Quando há a ruptura dos cistos, a inflamação crônica e a fibrose, em resposta aos *debris* despejados, podem produzir um nódulo palpável na mama (alteração fibrocística). A **doença proliferativa sem atipia** inclui a hiperplasia epitelial, a adenose esclerosante, a lesão esclerosante complexa e o papiloma. Cada uma delas está associada a diferentes graus de proliferação das células epiteliais. Por exemplo, na hiperplasia epitelial, quantitativo elevado de células mioepiteliais fusiformes e células luminais epitelioides expande os espaços ductais e lobulares (Fig. 19.25B).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

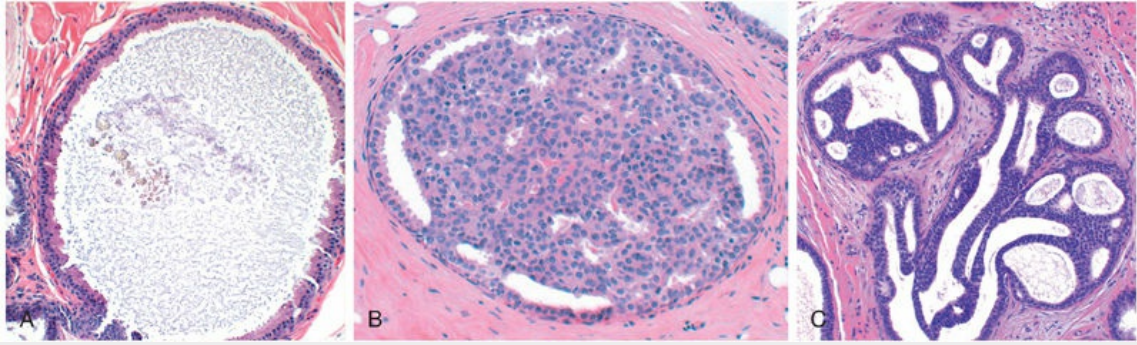



FIGURA 19.25 Doença epitelial benigna da mama. (A) Doença não proliferativa. O cisto apócrino mostrado representa uma característica comum da doença não proliferativa da mama. (B) A doença proliferativa da mama é caracterizada por aumento do número de células epiteliais, como mostrado neste exemplo de hiperplasia epitelial. (C) Doença proliferativa da mama com atipia. As células epiteliais em proliferação apresentam aspecto monomórfico e empilham-se formaando estruturas arquitetônicas anormais.

A **doença proliferativa com atipia** inclui a hiperplasia lobular atípica (HLA) e a hiperplasia ductal atípica (HDA). A HLA se assemelha muito ao carcinoma lobular *in situ* (CLIS) e a HDA se parece bastante com o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) (ambos descritos mais adiante), porém apresentam extensão mais limitada. As células da HDA apresentam aspecto uniforme e formam espaços acentuadamente demarcados ou pontes rígidas (Fig. 19.25C).

Carcinoma

O carcinoma da mama é a doença maligna mais comum em mulheres em todo o mundo (excluindo-se o câncer de pele não melanoma) e causa a maioria das mortes por câncer em mulheres. Embora a incidência nos Estados Unidos tenha reduzido em 2002 e em seguida estabilizado (mudanças atribuídas à diminuição no uso da terapia hormonal na pós-menopausa e à estagnação do número de mulheres submetidas ao rastreamento mamográfico), a incidência e a mortalidade no mundo estão aumentando em um ritmo alarmante. Acredita-se que os principais fatores subjacentes a esta tendência nos países em desenvolvimento são as mudanças sociais que aumentam o risco de câncer de mama — especificamente, gestações tardias, menos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gestações e diminuição da amamentação — combinada à falta de acesso a melhores cuidados de saúde.

O risco de câncer de mama ao longo da vida é de 1 em 8 para as mulheres que vivem até os 90 anos nos Estados Unidos. Previa-se que cerca de 250 mil cânceres de mama seriam diagnosticados em 2016 e que aproximadamente 40 mil mulheres morreriam dessa doença, mortalidade menor apenas em relação ao câncer de pulmão. Desde meados da década de 1980, a taxa de mortalidade caiu de 30% para menos de 20%. Esta diminuição é atribuída tanto ao avanço do rastreamento, que detecta alguns tipos de câncer antes de metastizarem, quanto ao tratamento sistêmico mais eficiente.

Quase todas as doenças malignas da mama são adenocarcinomas (>95%). No sistema de classificação mais útil clinicamente, os cânceres de mama são divididos com base na expressão de receptores hormonais — receptor de estrogênio (RE) e receptor de progesterona (RP) — e a expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2, também conhecido como ERBB2), em três grandes grupos:

- RE positivo (HER2-negativo; 50%-65% dos cânceres).
- HER2 positivo (RE-positivo ou negativo, 10%-20% dos cânceres).
- Triplo negativo (RE, RP e HER2 negativos, 10%-20% dos cânceres).

Estes três grupos apresentam diferenças marcantes nas características do paciente, aspectos patológicos, resposta ao tratamento, padrões metastáticos, tempo de recidiva e desfecho (Tabela 19.7 e Fig. 19.26). Dentro de cada grupo há subtipos histológicos adicionais (discutidos adiante), ealguns deles também possuem importância clínica.

Tabela 19.7

Resumo dos Principais Tipos Biológicos de Câncer de Mama

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Característica	RE-Positivo/HER2-Negativo	HER2-Positivo (RE Positivo ou Negativo)	Triplo Negativo (RE, RP e HER2 Negativos)
Frequência geral	50%-65%	20%	15%
Grupos de pacientes típicos	Mulheres mais velhas; homens; cânceres detectados por rastreamento; portadores de mutações do *BRCA2* em células de linhagens germinativas	Mulheres mais jovens; portadoras de mutações do *TP53* em células de linhagens germinativas	Mulheres mais jovens; portadores de mutações do *BRCA1* em células de linhagens germinativas
Etnia			
Europeia/Americana	70%	18%	12%
Africana/Americana	52%	22%	26%
Hispânica	60%	24%	16%
Asiática/Ilhas do Pacífico	63%	26%	11%
Grau	Principalmente grau 1 e 2	Principalmente grau 2 e 3	Principalmente grau 3
Resposta completa à quimioterapia	Baixo grau (<10%), alto grau (10%)	RE-positivo (15%), RE-negativo (>30%)	30%
Tempo de recidiva	Pode ser tardio (>10 anos após o diagnóstico)	Geralmente curto (<10 anos após o diagnóstico)	Geralmente curto (<8 anos após o diagnóstico)
Locais de metástase	Osso (70%), vísceras (25%), cérebro (< 10%)	Osso (70%), vísceras (45%), cérebro (30%)	Osso (40%), vísceras (35%), cérebro (25%)
Grupo semelhante definido pelo perfil de RNAm	Luminal A (baixo grau), luminal B (alto grau)	Luminal B (RE-positivo), HER2-enriquecido (RE-negativo)	Semelhante ao basal
Tipos histológicos especiais comuns	Lobular, tubular, mucinoso, papilar	Apócrino, micropapilar	Carcinoma com características medulares
Mutações somáticas comuns	*PIK3CA* (40%), *TP53* (26%)	*TP53* (75%), *PIK3CA* (40%)	*TP53* (85%)

PIK3CA codifica a fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

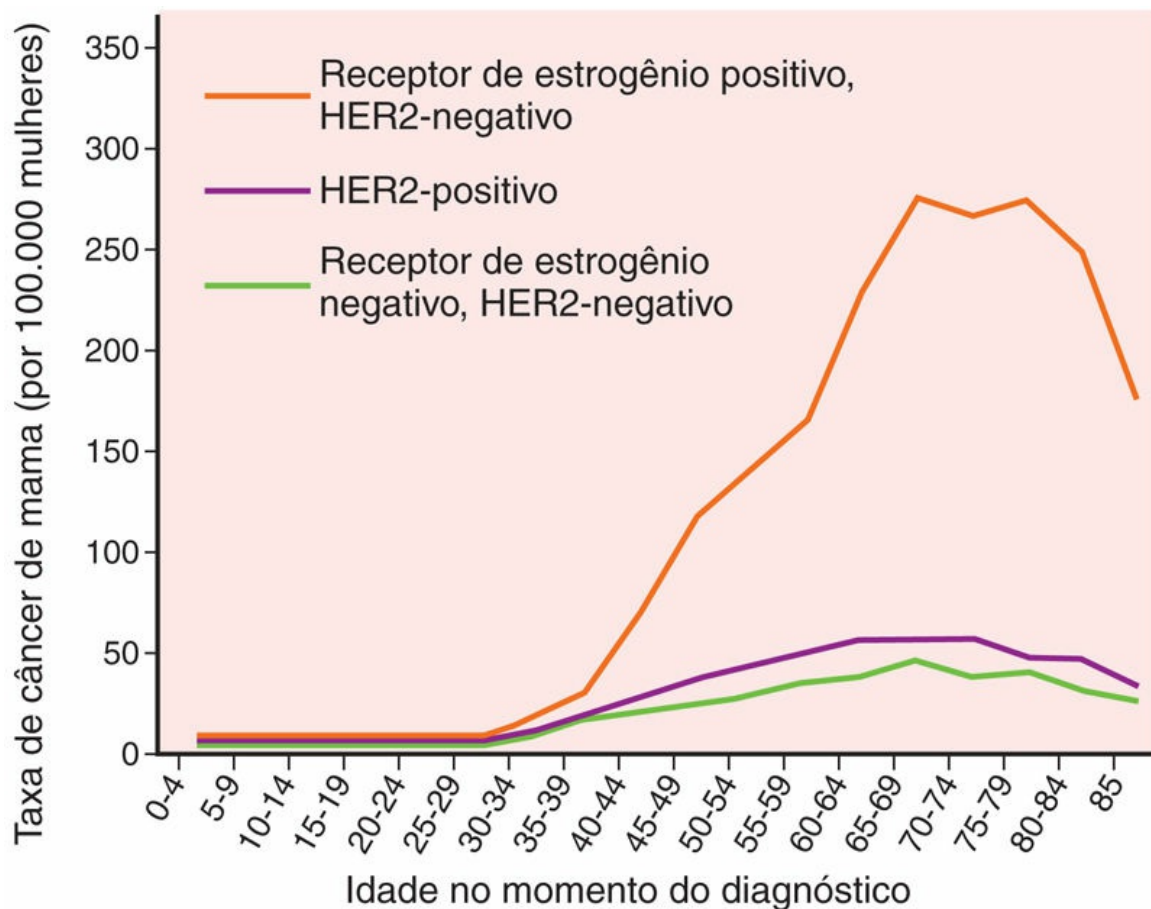



FIGURA 19.26 Idade e incidência de subtipos de câncer de mama.

Um sistema de classificação alternativo com substancial sobreposição baseia-se no perfil da expressão gênica. Este sistema, atualmente utilizado sobretudo no contexto da pesquisa clínica, classifica os cânceres de mama em quatro tipos principais:

- *Luminal A*. A maioria são cânceres RE-positivos de menor grau que aqueles HER2-negativos.
- *Luminal B*. A maioria são cânceres RE-positivos de maior grau, que podem ser HER2-positivos.
- *HER2-enriquecido*. A maioria superexpressa o HER2 e não expressa o RE.
- *Semelhante ao basal*. A maioria se assemelha às células mioepiteliais basais no tocante ao perfil de expressão gênica, e são RE-negativos e HER2-negativos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Epidemiologia e Fatores de Risco

Um grande número de fatores de risco para o câncer de mama foi identificado (Tabela 19.6). Alguns dos mais importantes são resumidos a seguir.

Idade e Gênero

O câncer de mama é raro em mulheres com menos de 25 anos, mas sua incidência aumenta rapidamente após os 30 anos (Fig. 19.26); 75% das mulheres com câncer de mama têm mais de 50 anos de idade e somente 5% possuem idade inferior a 40 anos. A incidência em homens é apenas 1% daquela observada em mulheres.

História Familiar de Câncer de Mama

O risco maior é para indivíduos com vários parentes de primeiro grau afetados por câncer de mama de início precoce. Na maioria das famílias, acredita-se que várias combinações de baixa penetrância e genes de câncer "vulneráveis" são responsáveis por risco aumentado. Entretanto, cerca de 5% a 10% dos cânceres de mama ocorrem em pessoas que herdam mutações em genes supressores de tumores altamente penetrantes em células de linhagens germinativas (discutidos posteriormente). Para esses indivíduos, o risco de câncer de mama pode ser superior a 90%.

Fatores Geográficos

Diferenças significativas nas taxas de incidência e mortalidade de câncer de mama foram relatadas em vários países. O risco é significativamente maior nas Américas e na Europa do que na Ásia e na África. Por exemplo, as taxas de incidência e mortalidade são cinco vezes maiores nos Estados Unidos do que no Japão. Alguns fatores de risco devem ser modificáveis porque os migrantes de áreas de baixa incidência para áreas de alta incidência tendem a adquirir as taxas de seus novos países. Acredita-se que a dieta, os padrões reprodutivos e as práticas de amamentação estejam envolvidos. De acordo com isso, as taxas de câncer de mama parecem aumentar em regiões do mundo que estão adotando hábitos ocidentais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Raça/Etnia

A taxa mais alta de câncer de mama é em mulheres de ascendência europeia, em grande parte devido a uma maior incidência de cânceres RE-positivos. As mulheres hispânicas e afro-americanas tendem a desenvolver câncer em uma idade mais jovem e são mais propensas a desenvolver tumores agressivos. Acredita-se que tais disparidades são resultantes de uma combinação de diferenças genéticas, fatores sociais e acesso a cuidados de saúde. Esses fatores têm sido objetos de intensos estudos.

História Reprodutiva

A idade precoce da menarca, a nuliparidade, a ausência de aleitamento materno e a idade avançada na primeira gravidez estão associadas a risco aumentado, provavelmente porque cada um destes fatores aumenta a exposição das células epiteliais da mama "em risco" à estimulação estrogênica.

Radiação Ionizante

A radiação no tórax aumenta o risco de câncer de mama se a exposição ocorrer enquanto a mama ainda estiver em desenvolvimento. Por exemplo, o câncer de mama se desenvolve em 25% a 30% das mulheres submetidas à irradiação para linfoma de Hodgkin na adolescência e na faixa dos 20 anos, porém o risco para as mulheres tratadas de faixa etária maior não é elevado.

Outros Fatores de Risco

A obesidade pós-menopausa, a reposição hormonal pós-menopausa, a densidade mamográfica e o consumo de álcool também foram implicados como fatores de risco. O risco associado à obesidade provavelmente é devido à exposição da mama ao estrogênio produzido pelo tecido adiposo. Dessa forma, a obesidade só está associada a risco aumentado para tumores que expressam RE.

Patogenia

Os três principais subtipos de câncer de mama definidos pela

******ebook converter DEMO Watermarks*******

expressão diferencial de receptores hormonais e HER2 surgem através de caminhos mais ou menos distintos, e que envolvem a aquisição progressiva de mutações condutoras nas células epiteliais do sistema ductal/lobular (Fig. 19.27). Os fatores que contribuem diretamente para o desenvolvimento do câncer de mama podem ser agrupados em genéticos,hormonais e ambientais.

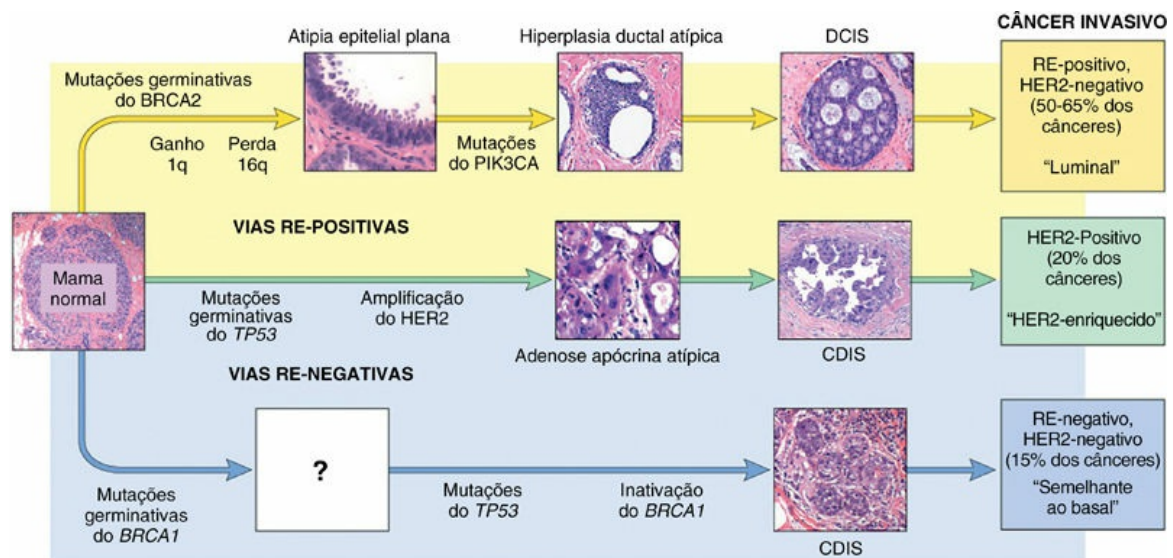



FIGURA 19.27 Principais vias de desenvolvimento do câncer de mama. A via mais comum (*seta amarela*) provoca o desenvolvimento de cânceres RE-positivos. As lesões precursoras morfologicamente reconhecidas incluem a atipia epitelial plana, a HDA e o CDIS, que compartilham certos eventos genômicos com os carcinomas invasivos RE-positivos, tais como ganhos no cromossomo 1, perdas no cromossomo 16 e mutações do *PIK3CA* (o gene que codifica PI3K). Esses tipos de câncer são classificados como "luminais", com base no perfil de expressão gênica. Este é o tipo de câncer mais comum em indivíduos com mutações germinativas do *BRCA2*. Menos comuns são os cânceres que superexpressam o HER2 devido à amplificação do gene (*seta verde*). Esses cânceres podem ser RE- positivos ou negativos e geralmente estão associados a mutações do gene *TP53* na linhagem germinativa. Uma possível lesão precursora é a adenose apócrina atípica, que compartilha características com o CDIS apócrino. O tipo de câncer de mama menos comum, porém molecularmente mais peculiar, é aquele negativo tanto para RE quanto HER2 ("triplo negativo"; *seta azul*). Esses cânceres possuem perda da função dos genes *BRCA1* e *TP53* e são genomicamente instáveis. A maioria dos cânceres triplo-negativos é classificada como "semelhante ao basal" pelo perfil de expressão genética.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Genética

As mutações condutoras em genes de câncer que contribuem para a carcinogênese da mama podem ser subdivididas em herdadas e adquiridas. **As principais mutações em células da linhagem germinativa, que conferem suscetibilidade ao câncer de mama, afetam os genes que regulam a estabilidade genômica ou aqueles envolvidos em vias de sinalização que estimulam o crescimento.** O *BRCA1* e *BRCA2* são genes supressores de tumores clássicos, o câncer surge somente quando ambos os alelos estão inativados ou defeituosos (Cap. 6). Os genes *BRCA1* e *BRCA2* codificam proteínas necessárias para o reparo de certos tipos de danos ao DNA. Eles são normalmente expressos em várias células e tecidos diferentes, e o motivo pelo qual as mutações nesses genes na linhagem germinativa conduzem principalmente a um risco aumentado de câncer de mama e câncer de ovário seroso (discutido anteriormente) permanece obscuro. O grau de penetrância, a idade de início e a suscetibilidade a outros tipos de cânceres diferem entre as várias mutações do *BRCA1* e *BRCA2* em linhagem germinativa, no entanto a maioria dos portadores desenvolve câncer de mama até os 70 anos de idade, em comparação ao risco médio de cerca de 12% das mulheres desenvolverem câncer de mama. Por razões pouco claras, as mutações do *BRCA2* são primariamente associadas a tumores RE-positivos, enquanto as mutações do *BRCA1* mostram uma forte associação com os tipos de câncer triplo negativo (Fig. 19.27). Outros genes mutados associados ao câncer de mama familiar incluem o *TP53* (denominado "guardião do genoma") (Cap. 6), e o *PTEN* (um importante regulador negativo da via PI3K-AKT pró-crescimento), este último já mencionado anteriormente como fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma endometrial como parte da *síndrome de Cowden*.

Como seria de se esperar, **as vias em que os genes familiares de câncer de mama atuam são muitas vezes afetadas também nos cânceres de mama esporádicos**. As mutações somáticas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são raras nos cânceres esporádicos, porém o *BRCA1* é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

inativado por metilação em até 50% dos cânceres triplo-negativos. As mutações somáticas no gene *TP53* são comuns no câncer de mama, particularmente nos tipos triplo-negativo e HER2-positivos (Tabela 19.7), enquanto as mutações que ativam a via de sinalização PI3KAKT são frequentemente encontradas em cânceres de mama esporádicos RE-positivos e HER2-positivos (Fig. 19.27).

Uma mutação condutora comum, clinicamente importante no câncer de mama, é a amplificação do gene *HER2*. O HER2 é um receptor de tirosina cinase que promove a proliferação celular e se opõe à apoptose através da estimulação das vias de sinalização RAS e PI3K-AKT. Os cânceres que superexpressam HER2 são patogenicamente distintos e altamente proliferativos. No passado, eles possuíam um prognóstico ruim; entretanto, a disponibilidade de agentes terapêuticos que visam especificamente o HER2 melhorou acentuadamente o prognóstico de pacientes com tumores HER2-amplificado.

Influências Hormonais

Os estrogênios estimulam a produção de fatores de crescimento, tais como o fator transformador de crescimento-α, o fator de crescimento derivado de plaquetas, o fator de crescimento de fibroblastos, entre outros, os quais podem promover o desenvolvimento de tumores através de mecanismos parácrinos e autócrinos. Além disso, o RE regula dezenas de outros genes de modo estrogênio dependente, alguns dos quais são importantes para o desenvolvimento ou crescimento tumoral. As influências hormonais provavelmente induzem a proliferação celular durante o desenvolvimento de cânceres, a partir de lesões precursoras que tipicamente expressam fortemente RE, para carcinomas completamente malignos e até mesmo metastáticos. A importância do estrogênio é claramente demonstrada pelos benefícios terapêuticos dos antagonistas do estrogênio, os quais reduzem o desenvolvimento de cânceres RE-positivos em mulheres de alto risco e ainda são pilares no tratamento de tumores RE-positivos.

Fatores Ambientais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Acredita-se que as influências ambientais sejam responsáveis pela incidência variável de câncer de mama em grupos geneticamente homogêneos (p. ex., mulheres japonesas que vivem no Japão e nos Estados Unidos) e pelas diferenças geográficas na incidência do câncer de mama, como discutido anteriormente.

Morfologia

A localização mais comum dos tumores de mama é no quadrante superior externo (50%), seguido pela porção central (20%). Cerca de 4% das mulheres com câncer de mama possuem tumores primários bilaterais ou lesões sequenciais na mesma mama.

Os cânceres de mama são classificados morfologicamente conforme sua penetração ou não na camada basal. Aqueles que permanecem dentro desse limite são denominados *carcinomas in situ* e aqueles que se espalharam para além da camada basal são designados como *carcinomas invasivos*. As principais formas de carcinoma de mama são classificadas conforme descrito a seguir:

A. Não invasivo
   1. Carcinoma ductal *in situ.*
   2. Carcinoma lobular *in situ.*

B. Invasivo
   1. Carcinoma ductal invasivo (inclui todos os carcinomas que não são de tipo especial) — 70% a 80%.
   2. Carcinoma lobular invasivo — cerca de 10% a 15%.
   3. Carcinoma com características medulares — aproximadamente 5%.
   4. Carcinoma mucinoso (carcinoma coloide) — aproximadamente 5%.
   5. Carcinoma tubular — aproximadamente 5%.
   6. Outros tipos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Carcinoma (*In Situ*) Não Invasivo

Existem dois tipos morfológicos de carcinoma de mama não invasivos: carcinoma ductal *in situ* (CDIS) e carcinoma lobular *in situ* (CLIS). Os termos ductal e lobular são enganosos, já que se acredita que ambos os tipos de CIS (carcinoma *in situ*) surjam de células do ducto terminal que dão origem aos lóbulos. O CLIS geralmente expande os lóbulos envolvidos (Fig. 19.28A), enquanto o CDIS distorce os lóbulos formando espaços semelhantes a ductos (Fig. 19.28B). Por definição, ambos os tipos "respeitam" a membrana basal e não invadem o estroma nem os canais linfovasculares.

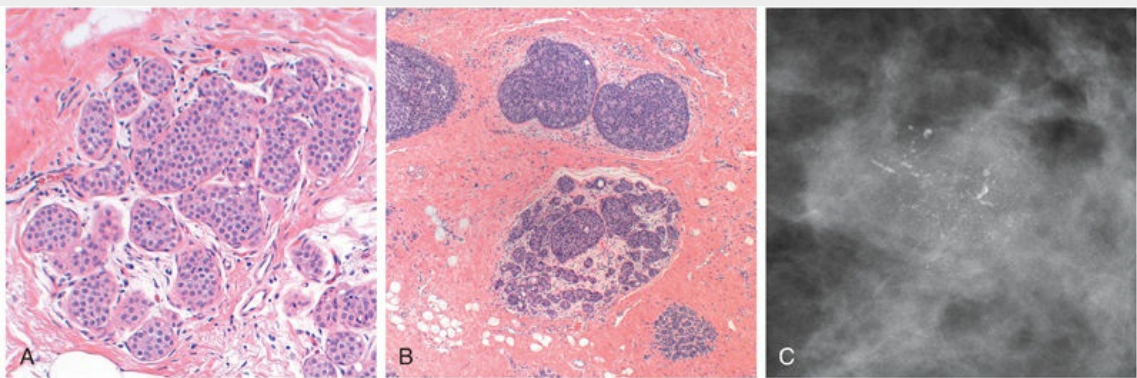



FIGURA 19.28 Carcinoma *in situ*. (A) Carcinoma lobular *in situ* (CLIS). (B) Carcinoma ductal *in situ* (CDIS). O CDIS envolve parcialmente o lóbulo na metade inferior desta micrografia e apaga completamente os lóbulos superiores, resultando em uma aparência semelhante a ducto. (C) Detecção mamográfica de calcificações associadas ao CDIS.

O **CDIS** apresenta uma grande variedade de apresentações histológicas, incluindo o tipo sólido, comedo, cribriforme, papilar, micropapilar e "agregado". A aparência nuclear varia de monótona (grau nuclear baixo) à pleomórfica (grau nuclear alto). O subtipo peculiar **comedo** é caracterizado por uma necrose central extensa que produz tecido necrótico semelhante a dentifrício, o qual por sua vez extrusa de ductos seccionados com aplicação de pressão suave. **As calcificações frequentemente estão associadas ao CDIS**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(Fig. 19.28C), resultantes da calcificação de *debris* necróticos ou material de secreção. O CDIS constitui apenas 5% dos cânceres de mama em populações não rastreadas, porém pode alcançar uma taxa de até 30% em populações rastreadas, em grande parte devido à capacidade da mamografia detectar calcificações. As atuais estratégias de tratamento para o CDIS utilizam a cirurgia e a irradiação para eliminar a lesão. O tratamento com agentes antiestrogênicos, como o tamoxifeno, também diminui o risco de recorrência de CDIS RE-positivos. O prognóstico é excelente, com mais de 97% de sobrevida a longo prazo. Se não for tratado, o CDIS evolui para câncer invasivo em cerca de um terço dos casos, geralmente na mesma mama e quadrante que o CDIS precedente.

A doença de Paget do mamilo é causada pela extensão do CDIS até os ductos lactíferos e para dentro da pele contígua ao mamilo, produzindo um exsudato crostoso unilateral sobre o mamilo e a pele areolar. Ao contrário da doença de Paget do pudendo feminino (descrita anteriormente), a doença de Paget do mamilo deriva da extensão *in situ* de um carcinoma subjacente. O prognóstico do carcinoma de origem é afetado pela presença da doença de Paget e é determinado por outros fatores (discutidos na seção Características Clínicas).

O **CLIS** possui aparência uniforme. As células são monomórficas, com núcleos suaves e esféricos e são observadas em aglomerados fracamente coesos dentro dos lóbulos (Fig. 19.28A). O CLIS é quase sempre um achado acidental porque, ao contrário do CDIS, raramente está associado a calcificações. Por isso, a incidência do CLIS permaneceu inalterada em populações rastreadas por mamografia. Aproximadamente um terço das mulheres com CLIS eventualmente desenvolve carcinoma invasivo. Ao contrário do CDIS, os carcinomas invasivos precedidos de um diagnóstico de CLIS podem surgir em qualquer mama — 2/3 na mesma mama e 1/3 na mama contralateral. Assim, **o CLIS é tanto um marcador de um risco aumentado de carcinoma em ambas as mamas quanto um precursor direto de alguns tipos de câncer**. As opções de tratamento atuais incluem acompanhamento clínico e radiológico

******ebook converter DEMO Watermarks*******

frequente, quimioprevenção com tamoxifeno ou, menos comumente, mastectomia profilática bilateral.

Carcinoma Invasivo (Infiltrante)

Os padrões histológicos característicos dos subtipos de carcinoma invasivo são primeiramente descritos, a seguir ocorre a gradação utilizada por todos.

O **carcinoma ductal invasivo** é um termo utilizado para todos os carcinomas que não podem ser subclassificados em um dos tipos especializados descritos adiante. A maioria dos cânceres (70%-80%) pertence a esse grupo. Esse tipo de câncer normalmente está associado ao CDIS. O aspecto microscópico varia desde tumores com túbulos bem desenvolvidos e núcleos de baixo grau (Fig. 19.29A) até tumores constituídos por lâminas de células anaplásicas. Muitos carcinomas ductais invasivos produzem uma resposta desmoplásica que substitui a gordura da mama normal (resultando em densidade mamográfica, Fig. 19.29B) e eventualmente forma uma massa irregular dura e palpável. Cerca de 50 a 65% dos carcinomas ductais são RE-positivos, 20% são HER2-positivos e 15% são negativos tanto para RE quanto para HER2 (Tabela 19.7).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

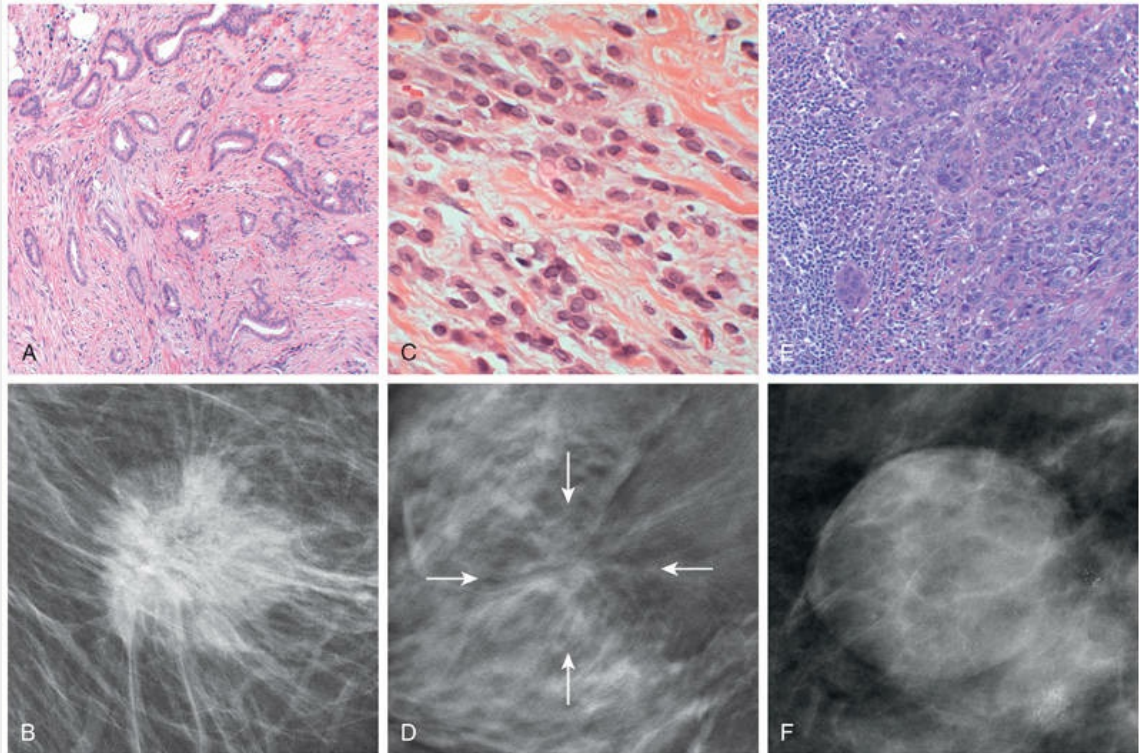



FIGURA 19.29 Padrões de crescimento de carcinomas de mama invasivos. (A) A maioria cresce como túbulos (carcinoma "ductal") e estimula uma proliferação estromal desmoplásica reativa. Em mamografias (B), esses carcinomas aparecem como massas densas com margens espirais resultantes da invasão de tecido mamário radiolúcido adjacente. (C) Os carcinomas lobulares são compostos por células tumorais não coesivas que invadem como cordões lineares de células e induzem pouca resposta estromal. Consequentemente, em mamografias (D) os carcinomas lobulares geralmente aparecem como massas relativamente discretas e irregulares (*setas*). (E) Raramente, os carcinomas são constituídos por grupos de células firmemente aderidas, como neste carcinoma com características medulares ou então quando há abundante produção de mucina extracelular. (F) Tais tumores podem aparecer como massas bem circunscritas em mamografias, com características similares aquelas de lesões benignas.

O **carcinoma lobular invasivo** é constituído por células infiltrantes que são morfologicamente semelhantes às células tumorais observadas no CLIS; na verdade, dois terços dos casos estão associados ao CLIS. Estes tumores compreendem de 10 a 15% de todos os carcinomas mamários. As células invadem o estroma individualmente e, muitas vezes, estão alinhadas em cordões de "células isoladas" (Fig. 19.29C). Embora a maior parte se manifeste

******ebook converter DEMO Watermarks*******

como massas palpáveis ou como densidades mamográficas, um subgrupo significativo invade sem produzir uma resposta desmoplásica; tais tumores podem ser clinicamente ocultos e de difícil detecção por exames de imagem (Fig. 19.29D). Os carcinomas lobulares possuem um padrão único de metástase entre os cânceres de mama, pois frequentemente se espalham para o líquido cefalorraquidiano, superfícies serosas, sistema gastrointestinal, ovário, útero e medula óssea. Quase todos os carcinomas lobulares expressam receptores hormonais, enquanto que a superexpressão do HER2 é rara.

Os **carcinomas com características medulares** são um tipo especial de câncer triplo-negativo, que inclui cerca de 5% de todos os cânceres de mama. Esses carcinomas geralmente crescem como massas arredondadas e podem ser de difícil distinção de tumores benignos em exames por imagem (Fig. 19.29F). Consistem em agrupamentos de células anaplásicas grandes associados a infiltrados linfocíticos pronunciados compostos predominantemente por células T (Fig. 19.29E). A presença de linfócitos está associada a um prognóstico favorável, pelo menos em parte devido a melhor resposta à quimioterapia em comparação a carcinomas pouco diferenciados sem infiltrados linfoides. Esse tipo de carcinoma é frequentemente observado em mulheres com mutações do gene *BRCA1* na células da linhagem germinativa, porém a maioria das mulheres com esses carcinomas não são portadoras.

O **carcinoma mucinoso (coloide)** é um tumor RE-positivo/HER2-negativo que produz quantidades abundantes de mucina extracelular. Esses tumores geralmente são moles e gelatinosos por causa da presença de depósitos de mucina que criam uma massa expansiva bem circunscrita.

O **carcinoma tubular** é outro tipo de câncer RE-positivo/HER2-negativo e quase sempre é detectado através da mamografia como uma pequena massa irregular. As células tumorais estão dispostas em túbulos bem formados e possuem núcleos de baixo grau. As metástases linfonodais são raras e o prognóstico é excelente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O **carcinoma inflamatório** é definido pela sua apresentação clínica, em vez de uma morfologia específica. Os pacientes apresentam uma mama inchada, eritematosa e sem massa palpável. O carcinoma invasivo subjacente geralmente é pouco diferenciado e se infiltra de modo difuso obstruindo os espaços linfáticos dérmicos, causando assim a aparência "inflamada"; no entanto, uma inflamação verdadeira está ausente. Muitos desses tumores sofrem metástase para locais distantes; a taxa de sobrevida global de cinco anos é inferior a 50% e compreensivelmente ainda menor naqueles com doença metastática no momento do diagnóstico. Cerca de metade expressam RE e de 40% a 60% superexpressam HER2.

Todos os tipos de carcinoma invasivo da mama recebem um grau de 1 (baixo grau) até 3 (alto grau) com base no pleomorfismo nuclear, na formação de túbulos e na proliferação. Os núcleos de baixo grau são semelhantes em aparência aos núcleos das células normais. Os núcleos de alto grau são maiores e apresentam contornos nucleares irregulares resultantes do conteúdo e estrutura do DNA anormais. A maioria dos carcinomas de baixo grau formam túbulos bem definidos e podem ser de difícil distinção de lesões benignas, enquanto que os carcinomas de alto grau perdem essa capacidade e invadem com padrões de agrupamentos sólidos ou como células isoladas. A proliferação é avaliada através da quantidade de figuras de mitose. A maioria dos carcinomas HER2-positivos e triplo-negativos são altamente proliferativos, enquanto que os cânceres RE-positivos possuem uma grande variação na taxa de proliferação.

Características Clínicas

Conforme discutido anteriormente, em populações não rastreadas (incluindo mulheres jovens, para as quais o rastreamento não é indicado), a maioria dos cânceres de mama é detectada pela paciente afetada como uma massa palpável. Tais carcinomas são quase todos invasivos e tipicamente possuem pelo menos 2 a 3 cm de tamanho. Ao menos metade desses cânceres já terá se espalhado para os linfonodos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

regionais. Em populações rastreadas com idades mais avançadas, cerca de 60% dos cânceres de mama são descobertos antes que os sintomas estejam presentes. Cerca de 20% são carcinomas *in situ*. Os carcinomas invasivos detectados através do rastreamento em mulheres mais velhas possuem um tamanho de 1 a 2 cm e apenas 15% já apresentarão metástase para linfonodos. Os cânceres palpáveis na faixa etária mais avançada são frequentemente cânceres de "intervalo" — cânceres que aparecem de repente entre os intervalos do rastreamento periódico. Compreensivelmente, muitas vezes os cânceres de intervalo são altamente proliferativos e geralmente são de alto grau.

O desfecho clínico para uma mulher com câncer de mama pode ser previsto com base nas características moleculares e morfológicas do câncer e no seu estadiamento no momento do diagnóstico. Os fatores que influenciam o prognóstico incluem:

- *Tipo biológico*. O tipo biológico do câncer é avaliado por uma combinação do aspecto histológico, grau (incluindo a taxa de proliferação), expressão de receptores hormonais e expressão de HER2.

A *proliferação* é avaliada pela quantidade de mitoses e está intimamente ligada à capacidade de resposta à quimioterapia citotóxica. Isso ocorre porque as células de câncer de crescimento rápido são mais sensíveis aos agentes que danificam o DNA ou que de outra forma interferem na divisão celular.

A *expressão de receptores de estrogênio ou progesterona* prediz a resposta à terapia antiestrogênica. O crescimento de cânceres que possuem receptores hormonais pode ser inibido por muitos anos com essa terapia e é possível que as pacientes sobrevivam por longos períodos com metástases à distância. No entanto, a resistência pode eventualmente se desenvolver — em alguns tipos de câncer devido a mutações no gene que codifica o RE. Em contraste, não há terapia disponível direcionada para cânceres triplo-negativos, que são tratados

******ebook converter DEMO Watermarks*******

com quimioterapia. Os cânceres que não respondem à terapia inicial metastizam e geralmente causam a morte da paciente.

A *superexpressão do HER2* é observada em cerca de 20% dos cânceres de mama. O HER2 continua a ser um dos exemplos mais bem caracterizados de uma terapia eficaz direcionada para uma lesão molecular específica do tumor. Antes da terapia-alvo, que pode ser constituída por anticorpos bloqueadores ou por pequenos inibidores moleculares do HER2, os resultados eram semelhantes aqueles observados em pacientes com carcinomas triplo-negativos. Ainda assim, as taxas de resposta completa excedem 60% quando a terapia-alvo é combinada à quimioterapia e as perspectivas melhoraram significativamente para esses pacientes.

- O *perfil de expressão do RNA* é um método mais recente de subclasificação do câncer. Para os cânceres de mama muitos dos genes que predizem o prognóstico estão envolvidos na proliferação. O maior valor clínico desses ensaios consiste na sua capacidade de identificar pacientes com câncer de crescimento lento e responsivos ao antiestrogênio, os quais podem ser poupados da toxicidade da quimioterapia.
- *Estadiamento tumoral*. "Estádio" é uma medida da extensão do tumor no momento do diagnóstico e é importante para todos os tipos biológicos de carcinoma. Baseia-se em características do tumor primário (T), no envolvimento de linfonodos regionais (N) e na presença de metástases à distância (M) (Fig. 19.30). O sistema de estadiamento AJCC/UICC, utilizado nos Estados Unidos e na Europa, classifica os tumores como T1, T2 e T3 com base no tamanho do tumor, enquanto que os tumores T4 apresentam ulceração na pele, envolvimento dos músculos profundos da parede torácica ou são clinicamente diagnosticados como carcinoma inflamatório. *Inicialmente, a maioria dos cânceres metastiza para os linfonodos regionais* e o envolvimento linfonodal é um fator prognóstico muito forte. Na maioria das pacientes, a drenagem linfática vai para um ou dois linfonodos sentinelas axilares. Se esses linfonodos não

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estiverem afetados, os linfonodos axilares restantes estão geralmente livres de carcinoma. A *biópsia do linfonodo sentinela* tornou-se o procedimento padrão para avaliar o acometimento linfonodal, substituindo as dissecações de linfonodos mais extensas, que estão associadas a morbidade significativa. As *metástases distantes* (M) são detectadas apenas em 5% das mulheres recém-diagnosticadas. O estádio 0 compreende o CIS, que está associado a taxas de sobrevivência superiores a 95%. O estádio I inclui mulheres com cânceres pequenos e lindonodos livres de carcinoma ou com micrometástases muito pequenas. A sobrevida em dez anos é de aproximadamente 86%. Os carcinomas são classificados como estádio II ao apresentarem tamanho maior de tumor ou por possuírem até três linfonodos positivos. A sobrevida declina para aproximadamente 71% na fase II. O estádio III consiste no grupo de cânceres localmente avançados, definidos por tamanho grande, pelo envolvimento da pele ou parede torácica ou por quatro ou mais linfonodos positivos. A sobrevida em dez anos é de aproximadamente 54% apenas. O estádio IV é reservado para pacientes com metástases à distância e a sobrevida é muito pequena (cerca de 11%). O local mais provável de recorrência distante varia de acordo com o tipo biológico de câncer. Os cânceres triplo-negativos e os cânceres HER2 são mais propensos a metastizarem para o cérebro e as vísceras, em oposição aos cânceres RE- positivos, que geralmente apresentam metástases nos ossos (Tabela 19.7).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

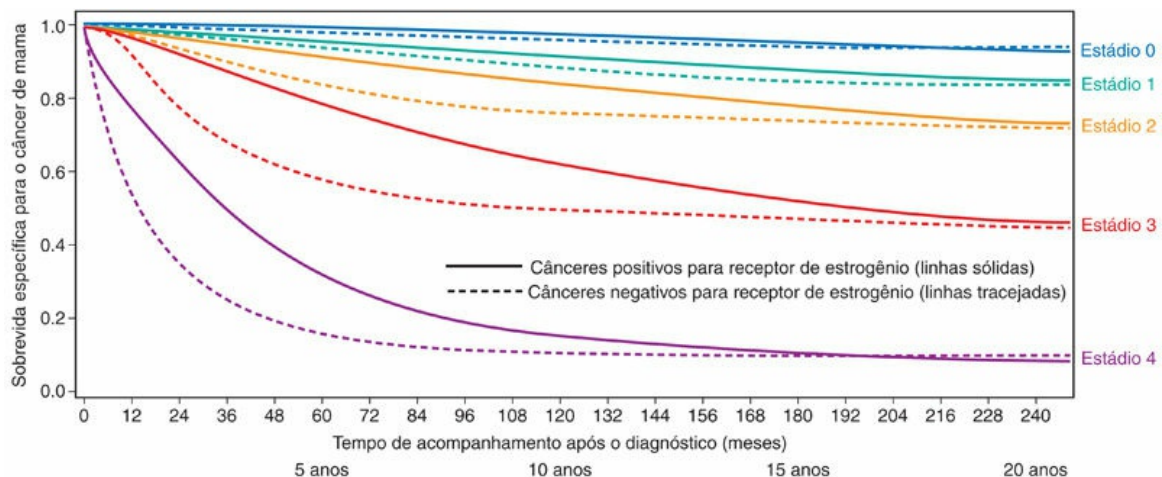



FIGURA 19.30 Dez anos de sobrevida específica para o câncer de mama de acordo com o estadiamento AJCC para cânceres RE-positivos e RE-negativos. Tanto o estádio como o tipo biológico de câncer são importantes determinantes da sobrevida. Os cânceres invasivos RE-positivos apresentam uma maior sobrevida em relação aos cânceres RE-negativos em todos os estádios, porém essa vantagem diminui após 5 anos devido às recorrências tardias de tumores RE-positivos. (Gráfico. Cortesia do Dr. Stephanie Wong, dados da SEER-18, 1992-2012. http://seer.cancer.gov.)

A combinação do estádio e dos fatores biológicos pode proporcionar uma avaliação mais precisa do prognóstico. Por exemplo, para cada estádio de câncer, a sobrevida de pacientes com câncer RE-positivo é maior do que a dos pacientes com câncer RE-negativo cinco anos após o diagnóstico, especialmente nos Estágios III e IV (Fig. 19.30). Deve-se notar, no entanto, que essa vantagem diminui com o tempo, apresentando diferenças progressivamente menores a partir de dez anos após o diagnóstico (Fig. 19.30). Essa redução na diferença de sobrevida é explicada por dois fatores. Primeiro, a maioria das mortes por câncer RE-negativo ocorre em até cinco anos após o diagnóstico (Fig. 19.31). As mulheres que vivem além deste ponto são aquelas cujos tumores exibiram excelentes respostas ao tratamento e muitas dessas mulheres podem ter sido curadas. Em segundo lugar, embora o crescimento dos cânceres RE-positivos seja mantido sob controle por anos através da terapia antiestrogênio, esta terapia não é curativa e esses cânceres podem eventualmente tornar-se resistentes ao tratamento.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

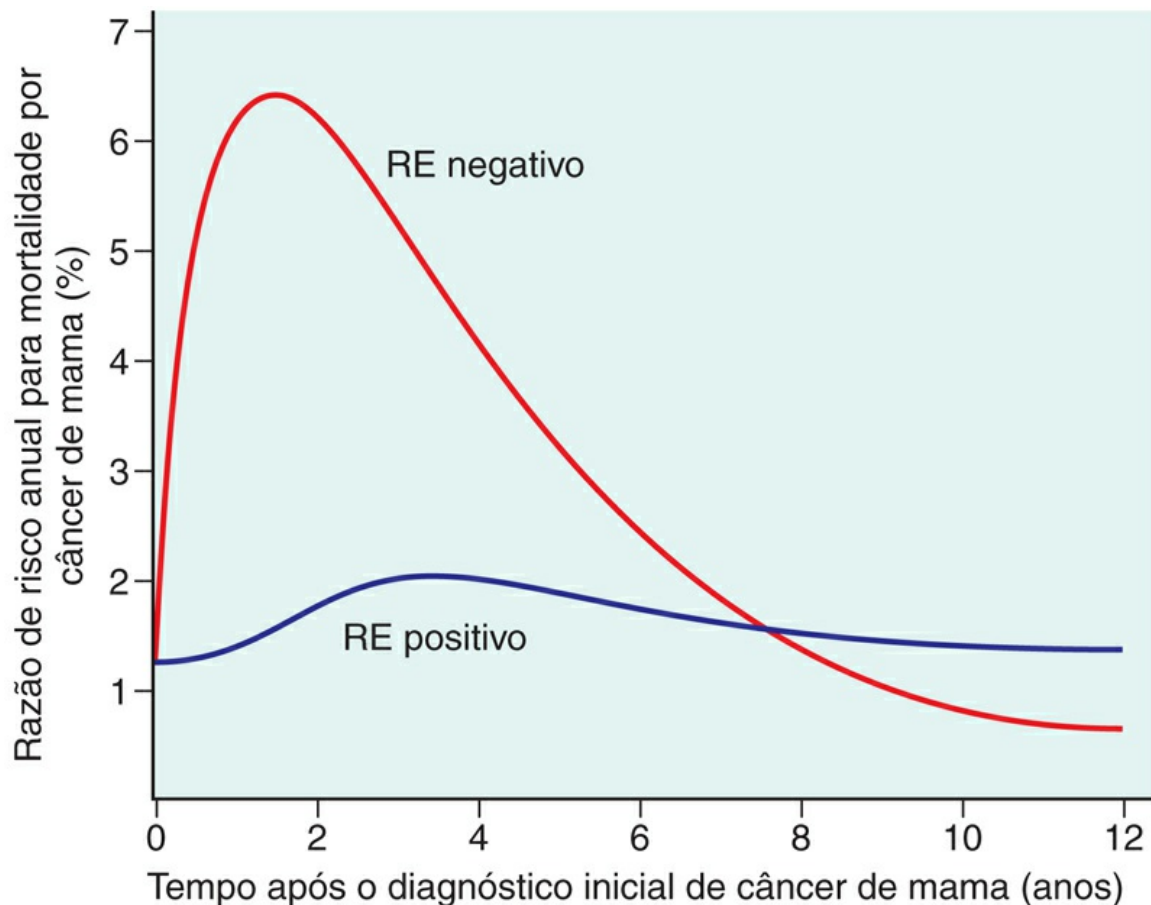



FIGURA 19.31 Tempo para recorrência de cânceres de mama. A razão de risco (*hazard ratio*) reflete o risco de recorrência de cada tipo molecular de câncer de mama em vários momentos após o diagnóstico. Os cânceres RE-negativos geralmente apresentam recorrência nos primeiros oito anos. Os pacientes que sobrevivem após este intervalo de tempo provavelmente estão curados. Em contraste, os cânceres RE-positivos possuem uma menor taxa de recorrência, porém permanecem sob risco décadas após o diagnóstico primário.

Historicamente, quase todas as mulheres com câncer de mama não tratado morrem no período de três a quatro anos. Entretanto, grandes progressos foram feitos em termos de tratamento e atualmente 80% das mulheres com câncer de mama que recebem terapia ideal sobreviverão.

A terapia endócrina com tamoxifeno e inibidores de aromatase é muito eficaz para cânceres RE-positivos, os quais podem permanecer dormentes por muitos anos.

A terapia-alvo promete ser mais efetiva e menos tóxica do que a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

quimioterapia convencional (Tabela 19.8), como já comprovado pela melhoria marcante na sobrevida de mulheres com carcinomas HER2-positivos após a administração de terapias que tem o HER2 como alvo. Novas abordagens para a terapia-alvo incluem a inibição de vias alternativas de reparo do DNA em cânceres que possuem o gene *BRCA* mutado e o bloqueio da via de sinalização PI3K-AKT. A terapia imune de bloqueio de ponto de checagem (Cap. 6) ainda está em avaliação em pacientes portadores de câncer de mama. Espera-se que essas novas abordagens melhorem os desfechos clínicos de pacientes com subtipos que hoje em dia possuem prognóstico geralmente ruim, como o câncer de mama triplo-negativo.

Tabela 19.8

Terapia-alvo para o Câncer de Mama

Alvo	Tratamento	Exame	Comentários
RE	Privação de estrogênio (ooforectomia, inibidores da aromatase) Bloqueio de RE (tamoxifeno)	IHQ para RE nuclear	Terapia citostática eficaz (mas não citotóxica) para o câncer RE-positivo
HER2	Anticorpos contra HER2 Terapia citotóxica ligada ao anticorpo HER2 Inibidores da tirosina cinase	IHQ para o HER2 membranar HIS para amplificação do gene HER2	Eficaz para cânceres HER2 positivos
Suscetibilidade ao dano no DNA resultante de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* que causam defeitos no RRH	Quimioterapia com agentes que causam danos no DNA que requerem o RRH (p. ex., quimioterápicos à base de platina) Inibição da via alternativa de reparo do DNA (poliADP ribose polimerase ou inibidores de PARP)	Sequenciamento dos genes *BRCA1* e *BRCA2*	Pode ser eficaz para carcinomas que surgem em pacientes com mutações dos genes *BRCA1* ou 2 nas células de linhagem germinativa ou para cânceres com perda somática da função do BRCA
Via PI3K/AKT	Inibição das proteínas desta via	Ativação de mutações ou ativação da via — ainda não validada	>80% dos cânceres de mama possuem alterações nesta via A eficácia do tratamento ainda não foi demonstrada
Proteínas imunes de ponto de checagem (*checkpoint*)	Bloqueio por anticorpos dePD-L1, PD-1 e outras proteínas imunes de ponto de checagem	IHQ para proteínas imunes de ponto de checagem —	Em investigação em pacientes com câncer de mama triplo-negativo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

		ainda não validado	

RE, receptor de estrogênio; *RRH,* reparo por recombinação homóloga; *IHQ,* imuno-histoquímica; *HIS,* hibridização *in situ*.

Resumo

Carcinoma de mama

- O risco ao longo da vida de desenvolvimento do câncer de mama para uma mulher americana é de um em oito.
- A maioria (75%) dos cânceres de mama é diagnosticada após a idade de 50 anos.
- Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama estão relacionados com fatores hormonais e suscetibilidade hereditária.
- Cerca de 12% de todos os cânceres de mama são causados por mutações identificadas nas células de linhagem germinativa; os genes *BRCA1* e *BRCA2* representam metade dos casos associados a mutações de um único gene.
- O CDIS é um precursor do carcinoma ductal invasivo e é tipicamente encontrado como calcificações no rastreamento mamográfico. Quando o carcinoma se desenvolve em uma mulher com diagnóstico prévio de CDIS não tratado, geralmente é um carcinoma ductal invasivo na mesma mama.
- O CLIS é um marcador de risco aumentado e uma lesão precursora. Quando o carcinoma se desenvolve em uma mulher com um diagnóstico prévio de CLIS, dois terços se localizam na mesma mama e um terço se encontra na mama contralateral.
- Os carcinomas invasivos são classificados de acordo com seu tipo histológico e biológico: RE-positivo/HER2-negativo, HER2-positivo e RE/RP/HER2-negativo (triplo-negativo). Os tipos biológicos de câncer apresentam diferenças importantes quanto às características do paciente, grau, perfil de mutação, padrão

******ebook converter DEMO Watermarks*******

metastático, resposta à terapia, tempo de recorrência e prognóstico.

- O prognóstico depende do tipo biológico do tumor, do estádio e da disponibilidade de modalidades de tratamento.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Bulun SE. Mechanism of disease: endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360:268. [Excelente revisão sobre as bases moleculares da endometriose.]

Cannistra S. Cancer of ovary. *N Engl J Med*. 2004;351:2519. [Uma revisão abrangente.]

DiCristofano A, Ellenson LH. Endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:57. [Uma discussão ampla da patogenia.]

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2004;352:1223. [Uma revisão detalhada.]

Fox H, Wells M. Recent advances in the pathology of the vulva. *Histopathology*. 2003;42:209. [Uma breve atualização sobre patologia vulvar.]

Herrington CS. Recent advances in molecular gynaecological pathology. *Histopathology*. 2009;55:243. [Uma revisão da genética molecular das neoplasias cervicais, ovarianas e endometriais.]

Kathleen RC. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2009;4:287. [Uma boa revisão do assunto com uma discussão sobre a genética molecular.]

Moody CA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:550. [Uma revisão da opinião atual sobre a carcinogênese cervical.]

Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016;387:1094. [Uma revisão abrangente do assunto.]

Rich TA, Woodson AH, Litton J, et al. Hereditary breast cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol*. 2015;111:6–80. [Em breve muitos indivíduos conhecerão sua sequência completa de DNA. Essa revisão discute as complexidades da detecção de genes de suscetibilidade com penetrância baixa e moderada.]

Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*. 2010;376:717. [Uma revisão da gestação trofoblástica, incluindo uma discussão sobre a conduta clínica.]

Sonnenblick A, Fumagalli D, Sotiriou C, et al. Is the differentiation into molecular subtypes of breast cancer important for staging, local and systemic therapy, and follow up? *Cancer Treat Rev*. 2014;40:1089–1095. [A tradução dos tipos biológicos de câncer para a prática clínica é discutida.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Sistema Endócrino

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O sistema endócrino é composto por um grupo de órgãos amplamente distribuídos que trabalham em conjunto para manter o equilíbrio metabólico do corpo, ou homeostase. As células do sistema endócrino conseguem isso por meio da secreção de moléculas, que frequentemente são chamadas *hormônios*, que atuam sobre células-alvo distantes do local de síntese. O hormônio normalmente é transportado pelo sangue desde a glândula endócrina até seus tecidos-alvo. A maioria dos hormônios é secretada em resposta a outros hormônios chamados tróficos, que são produzidos em resposta a necessidades metabólicas específicas. A produção de um hormônio muitas vezes reduz a atividade da glândula que secreta o hormônio trófico estimulante, um processo conhecido como *inibição por retroalimentação (feedback negativo)*.

Os hormônios podem ser classificados em várias categorias amplas,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

com base na natureza de seus receptores:

- *Hormônios que agem ligando-se aos receptores da superfície celular*. Esta ampla classe de compostos é formada por dois grupos: (1) hormônios peptídicos, como o *hormônio de crescimento* e a *insulina* e (2) moléculas pequenas, como a *epinefrina*. A ligação destes hormônios aos receptores da superfície celular leva a um aumento nos *segundos mensageiros* intracelulares, tais como o monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) e cálcio ionizado. Níveis elevados de um ou mais destes compostos podem ativar caminhos de sinalização intracelular que podem estimular o crescimento ou diferenciação celular, ou alterar a função celular.
- *Hormônios que agem ligando-se aos receptores intracelulares*. Muitos hormônios lipossolúveis passam pela membrana plasmática por difusão para interagir com os receptores no citosol ou no núcleo. Os complexos hormônio-receptor resultantes se ligam especificamente aos elementos reguladores no DNA, afetando, assim, a expressão de genes-alvo específicos. Os hormônios deste tipo incluem os *esteroides* (p. ex., estrogênio, progesterona, glicocorticoides), os *retinoides* (vitamina A) e a *tiroxina*.

As doenças endócrinas geralmente são causadas por: (1) *subprodução* ou *superprodução* de hormônios, com consequências bioquímicas e clínicas associadas; (2) *resistência do órgão-final* aos efeitos de um hormônio; ou (3) *neoplasias*, que podem ser não funcionante ou podem estar associadas à superprodução ou subprodução de hormônios. Em muitas situações, o estudo das doenças endócrinas depende fortemente de medições bioquímicas dos níveis de hormônios, seus reguladores e outros metabólitos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Hipófise

A glândula hipófise é uma pequena estrutura em forma de feijão que se encontra na base do cérebro, dentro dos limites da sela túrcica. Está intimamente relacionada com o hipotálamo, com o qual está ligada por uma haste, composta por axônios que se estendem a partir do hipotálamo, e por um rico plexo venoso que constitui uma circulação porta. Junto com o hipotálamo, a hipófise tem um papel central na regulação da maioria das outras glândulas endócrinas. A hipófise é composta por dois componentes morfológica e funcionalmente distintos: o lobo anterior (adeno-hipófise) e o lobo posterior (neuro-hipófise). As doenças da hipófise, portanto, podem ser divididas entre aquelas que afetam principalmente o lobo anterior e as que afetam principalmente o lobo posterior.

A hipófise anterior, ou adeno-hipófise, produz hormônios tróficos que estimulam a produção de hormônios da glândula tireoide, suprarrenal e outras glândulas. A hipófise anterior é composta de células epiteliais derivadas embriologicamente da cavidade oral em desenvolvimento. Nos cortes histológicos de rotina, nota-se a presença de um conjunto colorido de células contendo citoplasma basofílico, citoplasma eosinofílico ou citoplasma pouco corado (cromofóbico) (Fig. 20.1). Estudos detalhados utilizando microscopia eletrônica e técnicas imuno-histoquímicas demonstraram que as propriedades de coloração destas células estão relacionadas com a presença de diferentes hormônios polipeptídicos dentro do seu citoplasma que controlam a atividade de outras glândulas endócrinas. A liberação destes hormônios hipofisários está sob o controle de fatores produzidos no hipotálamo; enquanto a maioria dos fatores hipotalâmicos é estimulante e promove a liberação de hormônio hipofisário, outros (p. ex., somatostatina e dopamina) são inibitórios (Fig. 20.2). Raramente, os sinais e sintomas da doença hipofisária podem ser causados por superprodução ou subprodução de fatores hipotalâmicos, em vez de por uma anormalidade hipofisária primária.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

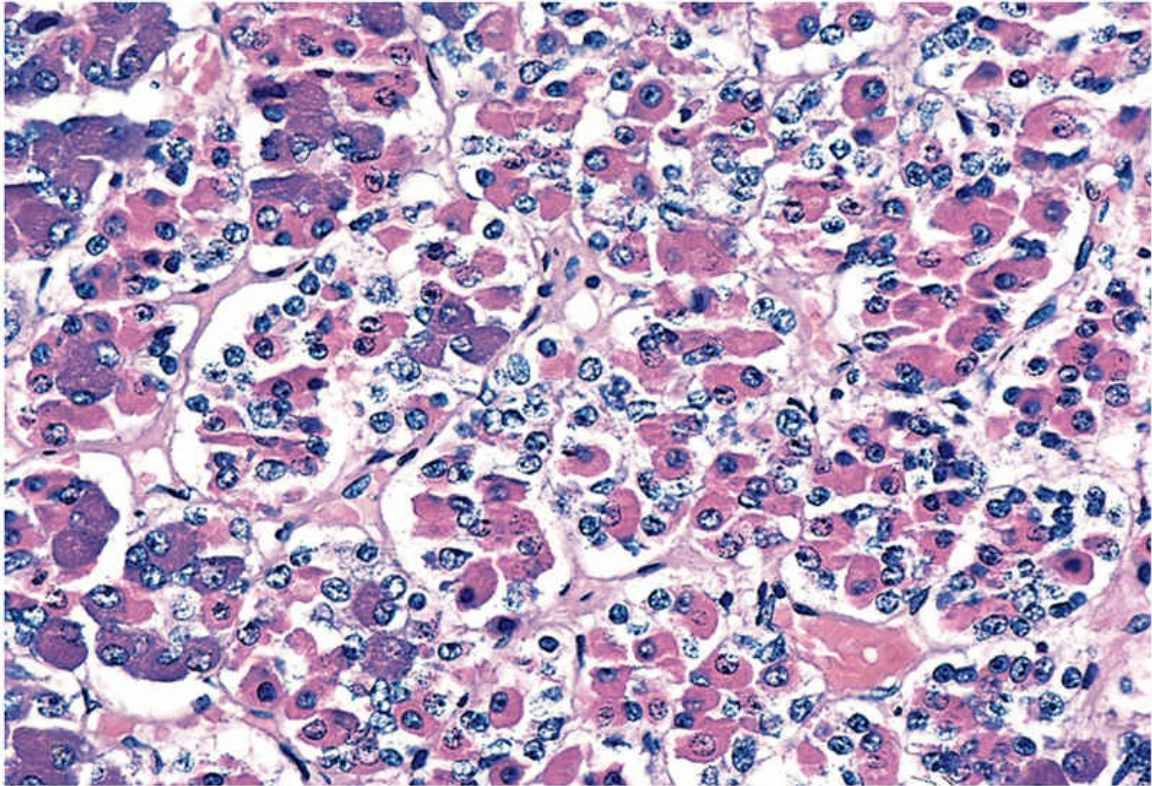



FIGURA 20.1 Hipófise anterior normal. A glândula é formada por vários tipos de células distintas que expressam diferentes hormônios peptídicos. Esses hormônios são basofílicos (*azul*), eosinofílicos (*vermelhos*) ou sem coloração nos cortes histológicos de rotina corados com hematoxilina e eosina, o que permite a identificação de vários tipos de células. Observe também a presença de uma fina rede de reticulina entre as células.

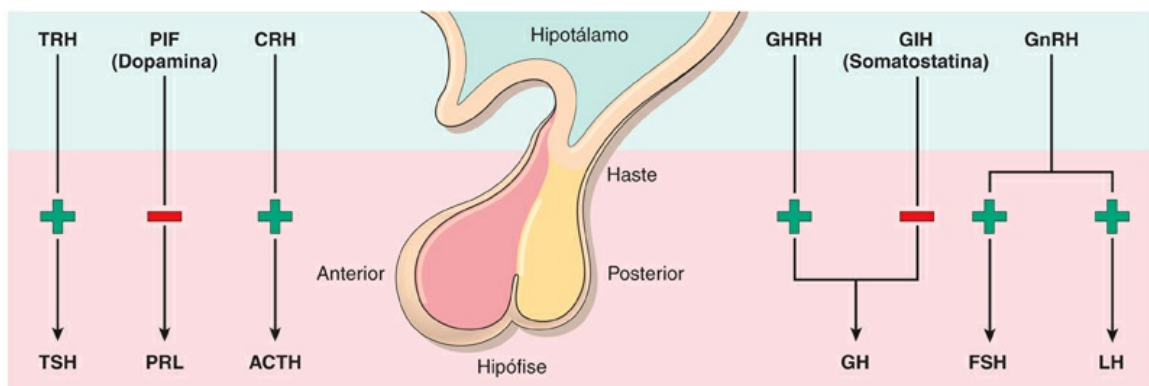



FIGURA 20.2 O eixo hipotalâmico/hipofisário. O hipotálamo regula a secreção de hormônios a partir da adeno-hipófise (hipófise anterior) pela liberação de fatores estimulantes (hormônio liberador de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

corticotropina, CRH; hormônio liberador de hormônio do crescimento, GHRH; hormônio liberador de gonadotrofina, GnRH; hormônio liberador de tireotrofina, TRH) e inibitórios (hormônio inibidor do hormônio do crescimento, GIH ou somatostatina; fator inibidor da prolactina, PIF ou dopamina). Estes, por sua vez, modulam a liberação de seis hormônios da hipófise anterior: hormônio adrenocorticotrófico (ACTH ou corticotrofina), hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio do crescimento (GH ou somatotrofina), hormônio luteinizante (LH), prolactina (PRL) e hormônio estimulante da tireoide (TSH ou tirotrofina).

Os sintomas e sinais de doença hipofisária se enquadram nas seguintes categorias:

- Efeitos relacionados com o *hiperpituitarismo*. O hiperpituitarismo surge da secreção excessiva de hormônios tróficos. Ele resulta, mais frequentemente, de um *adenoma da hipófise anterior*, mas também pode ser causado por outras lesões hipofisárias e extra-hipofisárias, conforme será discutido posteriormente. Os sintomas e sinais de hiperpituitarismo serão discutidos no contexto de tumores individuais mais adiante no capítulo (Tabela 20.1).
- Efeitos relacionados com o *hipopituitarismo*. O hipopituitarismo é causado pela deficiência de hormônios tróficos e resulta de uma variedade de processos destrutivos que podem comprometer e lesionar a hipófise, incluindo lesões isquêmicas, cirurgias, radiação e reações inflamatórias. Além disso, os adenomas hipofisários não funcionantes podem invadir e destruir a hipófise anterior normal, causando hipopituitarismo.
- *Efeitos de massa locais*. Entre as primeiras alterações associadas a neoplasias da hipófise estão as anormalidades radiográficas da sela túrcica, incluindo expansão selar, erosão óssea e ruptura do diafragma selar. Devido à extrema proximidade dos nervos ópticos e do quiasma em relação à sela, as lesões hipofisárias em expansão geralmente comprimem as fibras que decussam no quiasma óptico. Isso pode dar origem a anormalidades do campo visual, classicamente sob a forma de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

defeitos nos campos visuais laterais (temporais) – a chamada "hemianopsia bitemporal". Assim como no caso de qualquer massa intracraniana em expansão, os tumores hipofisários podem produzir sinais e sintomas de pressão intracraniana elevada, incluindo dor de cabeça, náuseas e vômitos. As neoplasias hipofisárias que se estendem para além da sela túrcica para a base do cérebro produzem convulsões ou hidrocefalia obstrutiva; o comprometimento dos nervos cranianos pode resultar em *paralisia do nervo craniano*. Ocasionalmente, a hemorragia aguda em uma neoplasia hipofisária está associada ao aumento rápido da lesão e perda de consciência, uma situação denominada *apoplexia hipofisária*. A apoplexia hipofisária aguda pode ser rapidamente fatal e, portanto, é considerada uma emergência neurocirúrgica.

Tabela 20.1

Classificação dos Adenomas Hipofisários

Tipo de Célula Hipofisária	Hormônio	Subtipos de Adenoma	Síndrome Associada*
Lactotrófica	Prolactina	Adenoma lactotrófico Adenoma lactotrófico silencioso	Galactorreia e amenorreia (em mulheres) Disfunção sexual, infertilidade
Somatotrófica	GH	Adenoma somatotrófico densamente granulado Adenoma somatotrófico esparsamente granulado Adenoma somatotrófico silencioso	Gigantismo (crianças) Acromegalia (adultos)
Mamossomatotrófica	Prolactina, GH	Adenomas mamossomatotróficos	Características combinadas de GH e excesso de prolactina
Corticotrófica	ACTH e outros peptídeos derivados da POMC	Adenoma corticotrófico densamente granulado Adenoma corticotrófico esparsamente granulado Adenoma corticotrófico silencioso	Síndrome de Cushing Síndrome de Nelson
Tireotrófica	TSH	Adenomas tireotróficos Adenoma tireotrófico silencioso	Hipertireoidismo
Gonadotrófica	FSH, LH	Adenomas gonadotróficos Adenomas gonadotróficos silenciosos ("célula nula", adenomas oncocíticos)	Hipogonadismo, efeitos de massa e hipopituitarismo

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; FSH, hormônio folículo estimulante; GH, hormônio do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

crescimento; LH, hormônio luteinizante; POMC, pró-opiomelanocortina; TSH, hormônio estimulante da tireoide.

[*] Observe que os adenomas não funcionantes (silenciosos) em cada categoria expressam o(s) hormônio(s) correspondente(s) no interior das células neoplásicas, como determinado por coloração imuno-histoquímica especial nos tecidos. No entanto, estes adenomas não produzem a síndrome clínica associada e, tipicamente, apresentam *efeitos de massa* acompanhados de *hipopituitarismo* devido à destruição do parênquima hipofisário normal. Estas características são particularmente comuns nos adenomas gonadotróficos. Adaptado parcialmente de Asa SL, Essat S: The pathogenesis of pituitary tumors. Annu Rev Pathol 4:97, 2009.

Tumores da hipófise anterior

A causa mais comum de distúrbios da hipófise anterior são os tumores hipofisários, a maioria dos quais são adenomas benignos. Alguns destes produzem hormônios e resultam em anormalidades endócrinas, e outros são não funcionantes e produzem efeitos de massa. Discutiremos primeiro as características gerais dos adenomas hipofisários e, em seguida, tumores específicos.

Adenomas Hipofisários: Características Gerais

A causa mais comum de hiperpituitarismo é um adenoma, produtor de hormônio, com origem no lobo anterior. Outras causas, menos comuns, incluem hiperplasia e carcinomas da hipófise anterior, secreção de hormônios por alguns tumores extra-hipofisários e certos distúrbios hipotalâmicos. Algumas características relevantes dos adenomas da hipófise são as seguintes:

- *Os adenomas hipofisários são classificados com base nos hormônios produzidos pelas células neoplásicas*, que são detectados por colorações imuno-histoquímicas realizadas em cortes de tecido (Tabela 20.1).
- Os adenomas hipofisários podem ser *funcionantes* (produção hormonal), *não funcionantes* (não produzem hormônio), ou silenciosos (ou seja, demonstração de produção hormonal somente ao nível do tecido, sem manifestações clínicas de excesso hormonal). Tanto os adenomas hipofisários

******ebook converter DEMO Watermarks*******

funcionantes quanto os não funcionantes geralmente são compostos de um único tipo de célula e produzem, no máximo, um único hormônio predominante, mas existem exceções. Alguns adenomas hipofisários secretam dois hormônios diferentes (sendo o hormônio do crescimento e a prolactina a combinação mais comum); raramente, os adenomas hipofisários são pluri-hormonais.
- Os adenomas hipofisários são designados como *microadenomas* se tiverem menos de 1 cm de diâmetro, e *macroadenomas* se excederem 1 cm de diâmetro.
- Há mais probabilidade de os adenomas não funcionantes chegarem à atenção médica em um estágio posterior e, portanto, há mais probabilidades de serem macroadenomas. Devido ao seu tamanho maior, os adenomas não funcionantes podem invadir e destruir o parênquima adjacente da hipófise anterior, levando ao hipopituitarismo.

Patogenia

Foram identificadas diversas anormalidades genéticas associadas aos adenomas hipofisários:

- **As mutações da proteína G são uma das alterações genômicas mais comuns nos adenomas hipofisários.** As proteínas G desempenham um papel crucial na transdução de sinais, transmitindo sinais de receptores de superfície celular, por exemplo, o receptor do hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH), para efetores intracelulares (p. ex., adenilciclase), que então geram segundos mensageiros (p. ex., AMPc). As proteínas G são proteínas heterotriméricas, composta por uma subunidade α específica que liga os nucleotídeos de guanina e interage com receptores da superfície celular e com efetores intracelulares (Fig. 20.3); as subunidades β e γ são ligadas de forma não covalente à subunidade α. A Gs é uma proteína G estimuladora que desempenha um papel fundamental na transdução de sinal

******ebook converter DEMO Watermarks*******

em vários órgãos endócrinos, incluindo a hipófise. A subunidade α de Gs (Gsα) é codificada pelo gene *GNAS*. No estado basal, Gs existe em um estado inativo, com a guanosina difosfato (GDP) ligada ao local de ligação do nucleotídeo guanina da Gsα. Na interação com o receptor de superfície celular ligado ao seu ligante, a GDP se dissocia e a guanosina trifosfato (GTP) se liga à Gsα, ativando a proteína G. A ativação de Gsα resulta na geração de AMPc, que é um estímulo mitogênico potente em várias células endócrinas (p. ex., células somatotróficas e corticotróficas hipofisárias, células foliculares da tireoide, células da paratireoide), promovendo a proliferação celular e a síntese e secreção de hormônios. Normalmente, a ativação de Gsα é transitória por causa de uma atividade intrínseca da GTPase na subunidade-α, que hidrolisa a GTP em GDP. *Aproximadamente 40% dos adenomas de células somatotróficas possuem mutações em GNAS que anulam a atividade GTPase de Gsα, levando à ativação constitutiva de Gsα, geração persistente de AMPc e proliferação celular descontrolada.* As mutações em *GNAS* também foram descritas em uma minoria de adenomas corticotróficos; mas estão ausentes nos adenomas tireotróficos, lactotróficos e gonadotróficos, que surgem de células cujos hormônios de liberação hipotalâmicos não sinalizam através de vias dependentes de AMPc.

- *Aproximadamente 5% dos adenomas hipofisários surgem como resultado de uma predisposição hereditária.* Até o momento, foram identificados quatro genes como uma causa de adenomas hipofisários familiares: *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKAR1A* e *AIP*. Estes genes regulam a transcrição e o ciclo celular. Deve-se destacar que as mutações somáticas desses quatro genes raramente são encontradas em adenomas hipofisários esporádicos.
- *As anormalidades moleculares associadas ao comportamento agressivo incluem aberrações nos genes do ponto de controle do ciclo celular*, como a superexpressão da ciclina D1, mutações de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

TP53 e silenciamento epigenético do gene do retinoblastoma (RB). Além disso, as mutações ativadoras do oncogene *RAS* são observadas em carcinomas hipofisários raros. As funções desses genes foram discutidas no Capítulo 6.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

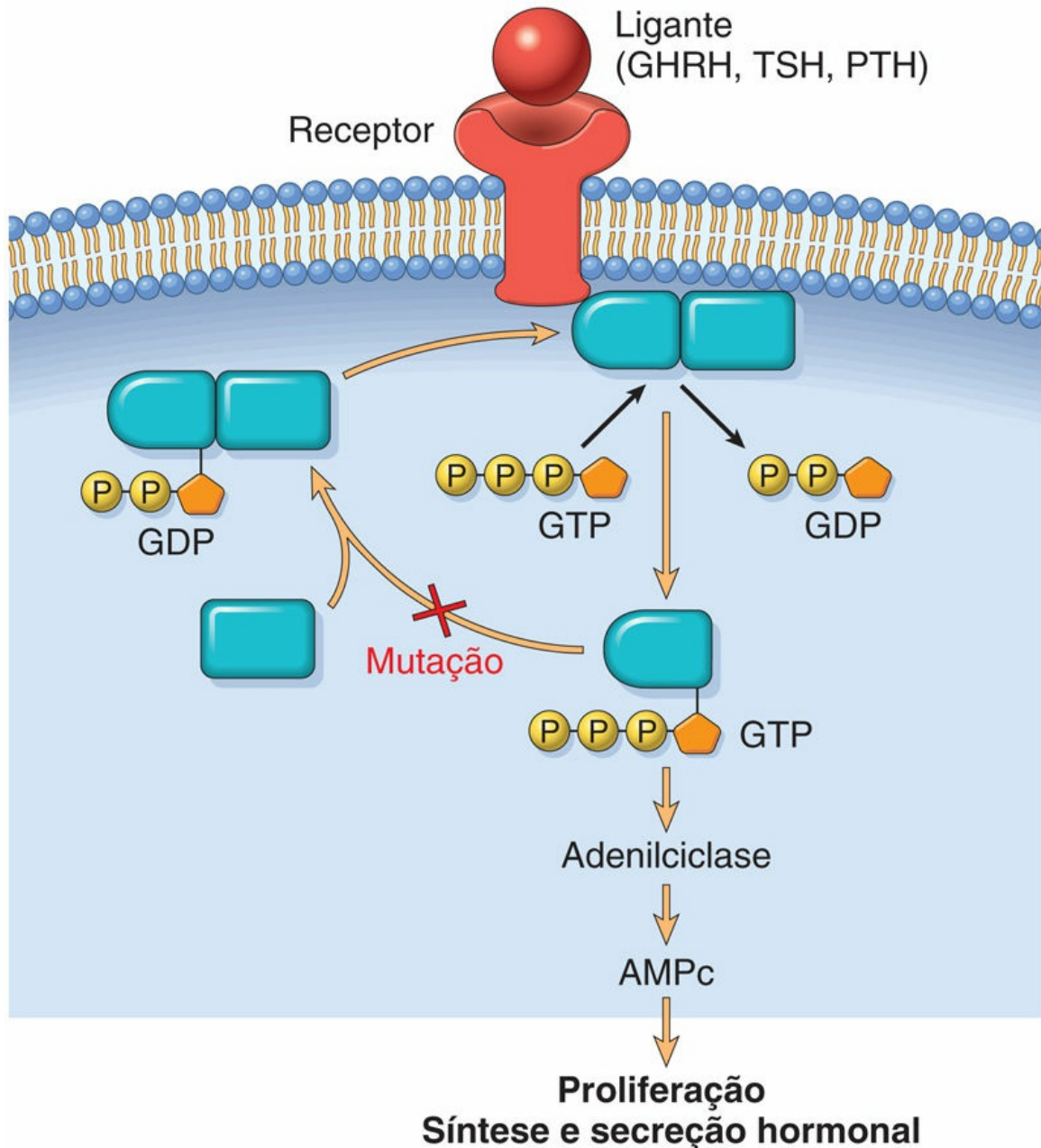



FIGURA 20.3 Sinalização da proteína G na neoplasia endócrina. As mutações que causam a hiperatividade da proteína G são observadas em diversas neoplasias endócrinas, incluindo adenomas da hipófise, da tireoide e da paratireoide. As proteínas G desempenham um papel crítico na transdução de sinal, transmitindo sinais dos receptores da superfície celular (GHRH, TSH ou receptor do PTH) para efetores intracelulares (p. ex., adenilciclase), que, então, geram segundos mensageiros (AMPc, monofosfato de adenosina cíclico). *GDP*, guanosina difosfato; *GTP*, guanosina trifosfato; *P*, fosfato inorgânico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

O adenoma hipofisário usual é uma lesão macia ao toque e bem circunscrita. Pequenos tumores podem estar confinados à sela túrcica, enquanto as lesões maiores podem comprimir o quiasma óptico e as estruturas adjacentes (Fig. 20.4), erodir os processos clinoides anteriores e a sela túrcica, e estender-se localmente para os seios cavernosos e esfenoidais. Em até 30% dos casos, os adenomas são não encapsulados e infiltram-se no osso adjacente, dura e (menos comumente) cérebro. Os focos de hemorragia e/ou de necrose são comuns em adenomas maiores.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

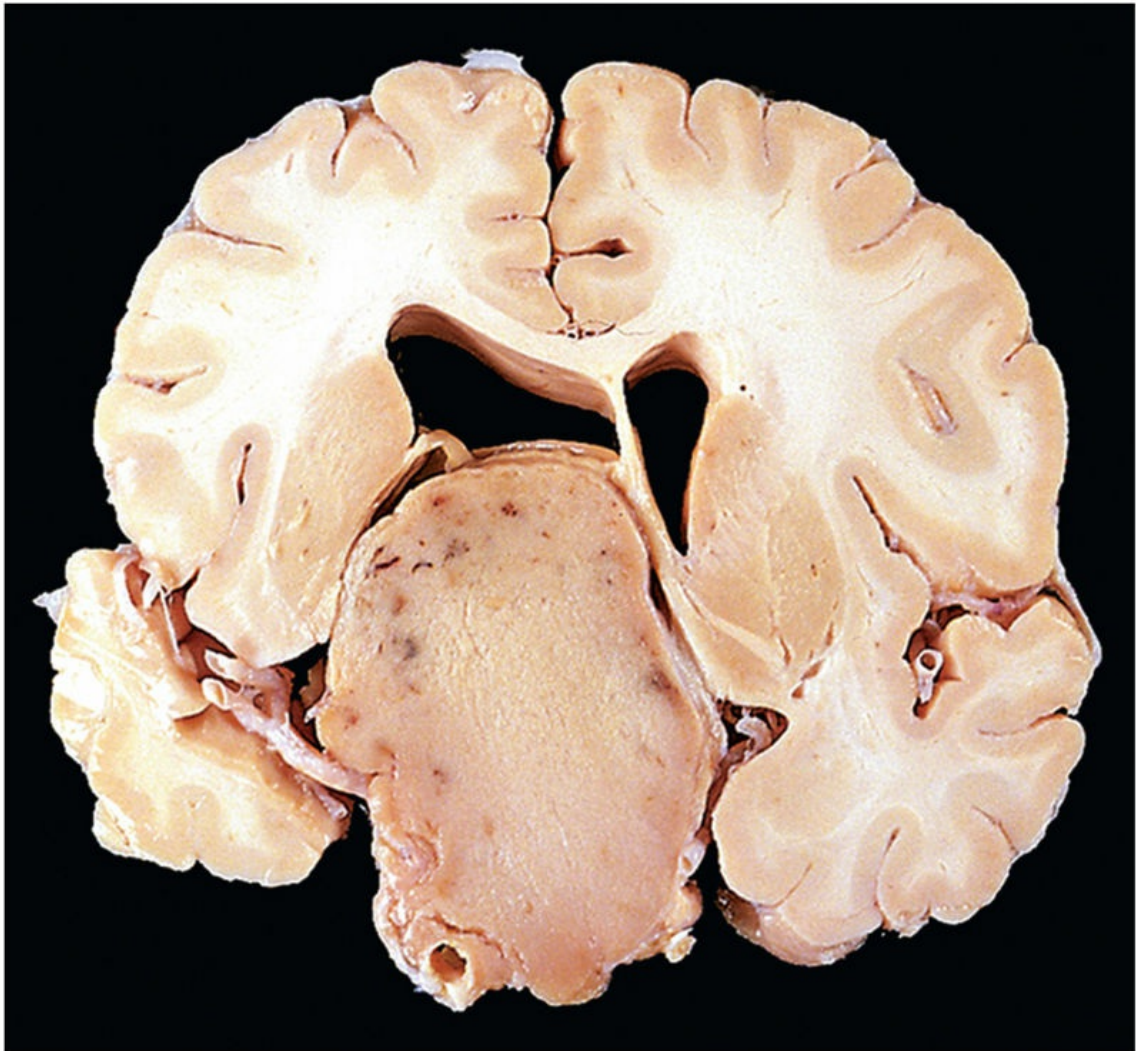



FIGURA 20.4 Adenoma hipofisário. Este adenoma maciço e não funcionante cresceu muito além dos limites da sela túrcica e distorceu o cérebro sobrejacente. Os adenomas não funcionantes tendem a ser maiores no momento do diagnóstico do que aqueles que secretam um hormônio.

Os adenomas hipofisários são compostos por células poligonais relativamente uniformes, dispostas em lâminas, cordões ou papilas. O tecido conjuntivo de sustentação, ou reticulina, é escasso. Os núcleos das células neoplásicas podem ser uniformes ou pleomórficos. **Este monomorfismo celular e a ausência de uma rede significativa de reticulina distinguem os adenomas hipofisários do parênquima hipofisário anterior não neoplásico** (Fig. 20.5). A atividade mitótica geralmente é escassa. O citoplasma das células constituintes pode ser acidófilo, basofílico ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cromofóbico, dependendo do tipo e quantidade de produtos secretórios dentro da célula, mas é bastante uniforme em toda a neoplasia. O estado funcional do adenoma não pode ser predito a partir de sua aparência histológica. Os adenomas que apresentam mutações *TP53* muitas vezes demonstram atividade mitótica rápida e taxas de proliferação mais elevadas e são denominados **adenomas atípicos** devido ao seu potencial para comportamento agressivo.

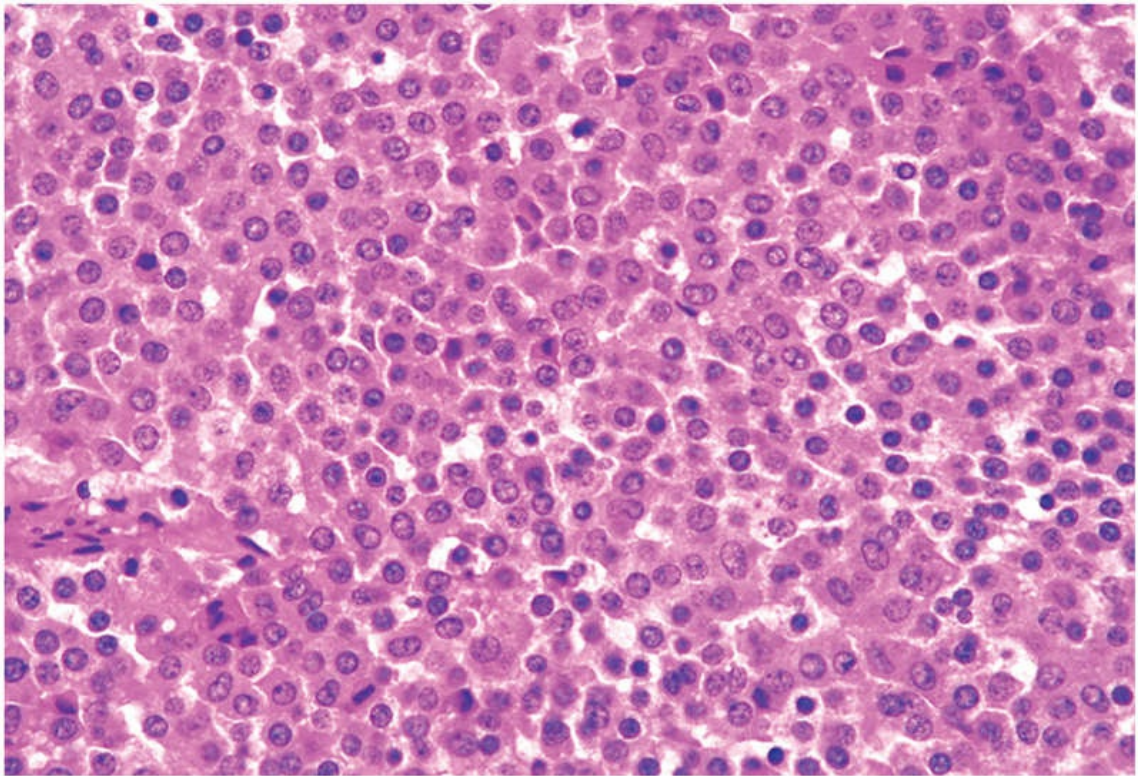



FIGURA 20.5 Adenoma hipofisário. O monomorfismo dessas células contrasta com a mistura de células observadas na hipófise anterior normal na Figura 20.1. Observe também a ausência da rede de reticulina.

Resumo

Adenomas hipofisários: características gerais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A causa mais comum do hiperpituitarismo é um adenoma hipofisário do lobo anterior.
- Os adenomas hipofisários podem ser macroadenomas (>1 cm de diâmetro) ou microadenomas (<1 cm de diâmetro) e, na avaliação clínica, podem ser funcionantes ou não funcionantes.
- Os macroadenomas podem levar a efeitos de massa, incluindo distúrbios visuais.
- Os adenomas funcionantes estão associados a sinais e sintomas endócrinos distintos.
- A mutação do gene *GNAS*, que resulta em ativação constitutiva de uma proteína G estimuladora, é uma das alterações genéticas mais comuns.
- As duas características morfológicas distintivas da maioria dos adenomas são seu monomorfismo celular e a ausência de uma rede de reticulina.

Adenomas Funcionantes e Hiperpituitarismo

Os adenomas provenientes de diferentes células hipofisárias produzem hormônios característicos desse tipo celular e causam síndromes clínicas que refletem a atividade dos hormônios.

Adenomas Lactotróficos

Os adenomas lactotróficos secretores de prolactina são o tipo mais frequente de adenoma hipofisário hiperfuncionante, representando cerca de 30% de todos os casos clinicamente reconhecidos. Eles variam em tamanho, indo de microadenomas a grandes tumores expansivos associados a efeitos de massa considerável. A prolactina é demonstrável no citoplasma das células neoplásicas por técnicas de imuno-histoquímica. A secreção de prolactina pelos adenomas lactotróficos é altamente eficiente, de modo que mesmo os microadenomas podem secretar hormônio suficiente para induzir sintomas sistêmicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A *hiperprolactinemia* causa amenorreia, galactorreia, perda da libido e infertilidade. Como as manifestações de hiperprolactinemia (p. ex., amenorreia) são óbvias em mulheres na pré-menopausa, os prolactinomas são diagnosticados em estágio anterior em mulheres em idade reprodutiva do que em outras com esses tumores. Por outro lado, os efeitos da hiperprolactinemia são sutis em homens e mulheres mais velhas, em quem o tumor pode atingir um tamanho grande antes de despertar a atenção clínica. A hiperprolactinemia também é uma característica de outras condições, incluindo gravidez, terapia com altas doses de estrogênio, insuficiência renal, hipotireoidismo, lesões hipotalâmicas e fármacos inibidores da dopamina (p. ex., reserpina). Além disso, qualquer massa no compartimento supraselar pode perturbar a influência inibitória normal do hipotálamo na secreção de prolactina, resultando em hiperprolactinemia – um mecanismo conhecido como o *efeito da haste*. Assim, elevações brandas da prolactina sérica (<200 μg/l) em um paciente com adenoma hipofisário não indicam necessariamente uma neoplasia secretora de prolactina.

Adenomas Somatotróficos

Os adenomas somatotróficos secretores de hormônio do crescimento são o segundo tipo mais comum de adenoma hipofisário funcionante, e causam gigantismo em crianças ou acromegalia em adultos. Uma vez que as manifestações clínicas do excesso de hormônio de crescimento podem ser sutis, os adenomas de células somatotróficas podem estar bastante grandes quando recebem atenção clínica. No exame microscópico, os adenomas produtores de hormônio do crescimento são compostos por células densamente ou esparsamente granuladas e a coloração imuno-histoquímica demonstra presença de hormônio do crescimento dentro do citoplasma das células neoplásicas. Pequenas quantidades de prolactina imunorreativa também estão presentes.

O excesso persistente de hormônio do crescimento estimula a secreção hepática do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1), que atua em conjunto com o hormônio do crescimento para induzir o crescimento excessivo de ossos e músculos. Caso um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

adenoma secretor de hormônio do crescimento se desenvolva antes do fechamento das epífises, como é o caso com crianças pré-púberes, os níveis excessivos de hormônio do crescimento e IGF1 resultam em *gigantismo*. Esta condição é caracterizada por um aumento generalizado no tamanho do corpo, com braços e pernas desproporcionalmente longos. Caso os níveis elevados de hormônio de crescimento e IGF1 persistam ou se desenvolvam após o fechamento das epífises, os indivíduos afetados desenvolvem *acromegalia*, em que o crescimento é mais notável nos tecidos moles, na pele, nas vísceras e nos ossos do rosto, das mãos e dos pés. O aumento do maxilar resulta em sua protrusão (*prognatismo*), alargamento da porção inferior da face e separação dos dentes. As mãos e os pés estão aumentados, e os dedos são longos e se assemelham a "salsichas". Na maioria dos casos, o gigantismo é acompanhado de evidências de acromegalia. Essas alterações podem se desenvolver lentamente ao longo de décadas antes de serem reconhecidas; sendo assim, o adenoma pode estar bastante desenvolvido antes de ser detectado.

O excesso constante de hormônio de crescimento também está associado a anormalidades metabólicas, sendo a mais importante o diabetes melito. Isso ocorre devido à resistência periférica à insulina induzida pelo hormônio do crescimento, que "enfraquece" a resposta do corpo aos níveis elevados de glicose (ver "Diabetes Melito", mais adiante). A incapacidade de suprimir a produção de hormônio do crescimento em resposta a uma carga oral de glicose é um dos testes mais sensíveis para a acromegalia. Outras manifestações do excesso de hormônio do crescimento incluem disfunção gonadal, fraqueza muscular generalizada, hipertensão, artrite, insuficiência cardíaca congestiva e aumento do risco de câncer gastrointestinal.

Adenomas Corticotróficos

O excesso de produção de ACTH por adenomas corticotróficos funcionantes leva à hipersecreção adrenal de cortisol e ao desenvolvimento de hipercortisolismo (também conhecido como *síndrome de Cushing*). A síndrome de Cushing (discutida posteriormente com as doenças da glândula suprarrenal) também

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pode ser causada por outras condições. Quando o hipercortisolismo é causado pela produção excessiva de ACTH pela hipófise, ele é chamado *doença de Cushing,* em referência ao neurocirurgião Harvey Cushing, que descreveu originalmente o transtorno.

A maioria dos adenomas corticotróficos é pequena (microadenomas) no momento do diagnóstico. Estes adenomas se coram positivamente na coloração com ácido periódico de Schiff (PAS), como resultado do acúmulo de proteína ACTH glicosilada. O ACTH também pode ser especificamente detectado por métodos imuno-histoquímicos. Os adenomas grandes e clinicamente agressivos de células corticotróficas podem desenvolver-se após a remoção cirúrgica das glândulas suprarrenais para o tratamento da síndrome de Cushing. Na maioria dos casos, esta condição, conhecida como *síndrome de Nelson*, resulta da perda do efeito inibitório dos corticosteroides suprarrenais em um microadenoma corticotrófico preexistente. Como as glândulas suprarrenais estão ausentes nos indivíduos com síndrome de Nelson, o hipercortisolismo não se desenvolve. Em vez disso, os pacientes apresentam os efeitos de massa do tumor hipofisário. Os pacientes com síndrome de Cushing geralmente apresentam pele hiperpigmentada devido ao aumento da produção de hormônio estimulante de melanócitos (MSH), que é derivado do mesmo precursor que o ACTH, de modo que sua síntese acompanha a do ACTH.

Outras Neoplasias da Hipófise Anterior

Outros adenomas hipofisários estão associados a distúrbios hormonais que não são considerados parte do hiperpituitarismo, ou são não funcionantes e não produzem perturbações hormonais.

- Os *adenomas gonadotróficos* são assim chamados porque produzem hormônios (*hormônio luteinizante [LH]* e *hormônio folículo estimulante [FSH]*) que atuam sobre os órgãos reprodutivos (gônadas). Esses adenomas podem ser difíceis de reconhecer porque secretam hormônios de forma ineficiente e variável, e os produtos secretórios normalmente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

não causam uma síndrome clínica reconhecível. Normalmente, eles são detectados quando os tumores tornam-se grandes o suficiente para causar sinais e sintomas relacionados com efeitos de massa locais, como visão prejudicada, dores de cabeça, diplopia ou apoplexia hipofisária. As células neoplásicas geralmente demonstram imunorreatividade para a subunidade-α, comum às gonadotrofinas, e para as subunidades específicas β-FSH e β-LH; o FSH geralmente é o hormônio predominantemente secretado.

- Os *adenomas tireotróficos* (*produtores de hormônio estimulante da tireoide [TSH]*) representam cerca de 1% de todos os adenomas hipofisários e constituem uma causa rara de hipertireoidismo.
- Os *adenomas hipofisários não funcionantes* são um grupo heterogêneo que constitui 25% a 30% de todos os tumores hipofisários. Não surpreendentemente, a apresentação típica é caracterizada por efeitos de massa. Essas lesões também podem comprometer extensivamente a hipófise anterior residual e produzir hipopituitarismo, que pode desenvolver-se vagarosamente devido ao aumento gradual do adenoma ou abruptamente devido à hemorragia intratumoral aguda (apoplexia hipofisária).
- *Os carcinomas hipofisários são extremamente raros*. Em adição a extensão local, além da sela túrcica, esses tumores praticamente sempre desenvolvem metástase para locais distantes.

Resumo

Adenomas associados ao hiperpituitarismo

- *Prolactinomas*: amenorreia, galactorreia, perda da libido e infertilidade.
- *Adenomas do hormônio do crescimento (células somatotróficas)*:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

gigantismo (crianças), acromegalia (adultos) e tolerância à glicose diminuída e diabetes melito.

- *Adenomas de células corticotróficas*: síndrome de Cushing, hiperpigmentação.
- Todos os adenomas hipofisários, particularmente os adenomas não funcionantes, podem estar associados a efeitos de massa e hipopituitarismo.

Hipopituitarismo

O hipopituitarismo clinicamente significativo pode ocorrer com perda ou ausência de 75% ou mais do parênquima da hipófise anterior. Pode ser *congênito* (extremamente rara) ou resultar de uma ampla gama de anormalidades *adquiridas* intrínsecas da hipófise. Menos frequentemente, distúrbios que interferem na distribuição de fatores de liberação de hormônio hipofisário do hipotálamo, como tumores hipotalâmicos, causam hipofunção da hipófise anterior. ***O hipopituitarismo acompanhado de evidência de disfunção hipofisária posterior na forma de diabetes insípido (discutido posteriormente) é quase sempre de origem hipotalâmica.*** A maioria dos casos de hipofunção hipofisária anterior é causada pelos seguintes fatores:

- *Tumores e outras lesões de massa* (especialmente adenomas hipofisários não funcionantes).
- A *necrose isquêmica da hipófise anterior*, chamada *síndrome de Sheehan*, ou necrose pós-parto da hipofisária anterior, é a forma mais comum de necrose clinicamente significativa da hipófise anterior. Durante a gravidez, a hipófise anterior se dilata, principalmente por causa do aumento do tamanho e número de células secretoras de prolactina. Esta hiperplasia não é acompanhada por um aumento no suprimento sanguíneo originário do sistema venoso portal de baixa pressão da hipófise. A glândula aumentada fica, portanto,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vulnerável à lesão isquêmica, especialmente em mulheres que apresentam hipotensão durante o período periparto. Em contrapartida, a hipófise posterior recebe seu sangue diretamente dos ramos arteriais e é muito menos suscetível à lesão isquêmica. A necrose hipofisária também pode ocorrer no contexto de coagulação intravascular disseminada, anemia falciforme, pressão intracraniana elevada, lesão traumática e choque de qualquer origem.

- As *causas iatrogênicas* incluem a ablação da hipófise por cirurgia ou radiação.
- Outras causas menos comuns de hipofunção da hipófise anterior incluem lesões inflamatórias como a sarcoidose ou tuberculose, trauma e tumores metastáticos envolvendo a hipófise.

As manifestações clínicas da hipofunção da hipófise anterior dependem dos hormônios específicos que estão em falta. Em crianças, a insuficiência de crescimento (*nanismo hipofisário*) pode ocorrer como resultado da deficiência de hormônio do crescimento. A deficiência de gonadotrofina ou de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) leva a amenorreia e infertilidade em mulheres e à diminuição da libido, impotência e perda de pelos púbicos e axilares em homens. As deficiências de TSH e ACTH resultam em hipotireoidismo e hipoadrenalismo, respectivamente (discutidos mais adiante). A deficiência de prolactina resulta em falha na lactação pós-parto. A hipófise anterior também é uma fonte rica de MSH, sintetizado a partir da mesma molécula precursora que produz o ACTH; portanto, uma das manifestações do hipopituitarismo é a palidez da pele devido à perda de efeitos estimuladores do MSH nos melanócitos.

Síndromes da hipófise posterior

A hipófise posterior, ou neuro-hipófise, é composta de células gliais modificadas (denominados *pituicitos*) e processos axonais que se estendem desde os corpos das células nervosas nos núcleos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

supraópticos e paraventriculares do hipotálamo. Os neurônios hipotalâmicos produzem dois peptídeos: o hormônio antidiurético (ADH) e a ocitocina. Eles são armazenados nos terminais axônicos na neuro-hipófise e liberados na circulação em resposta a estímulos apropriados. O ADH é um hormônio não peptídico sintetizado predominantemente no núcleo supraóptico. Em resposta a vários estímulos diferentes, incluindo o aumento da pressão oncótica do plasma, distensão do átrio esquerdo, exercícios e certos estados emocionais, o ADH é liberado dos terminais axônicos da neuro-hipófise na circulação geral. O hormônio atua nos túbulos coletores do rim para promover a reabsorção de água livre. A ocitocina estimula a contração do músculo liso no útero grávido e do músculo que circunda os ductos lactíferos das glândulas mamárias. O comprometimento da síntese e liberação da ocitocina não foi associado a anormalidades clínicas significativas.

As síndromes da hipófise posterior clinicamente importantes envolvem a produção excessiva ou deficiente de ADH.

- **A deficiência de ADH causa *diabetes insípido*, uma condição caracterizada por excessiva produção de urina (poliúria) devido à incapacidade do rim em absorver adequadamente a água da urina**. O diabetes insípido pode resultar de várias causas, incluindo traumatismo craniano, neoplasias e distúrbios inflamatórios do hipotálamo e da hipófise, e de procedimentos cirúrgicos envolvendo o hipotálamo ou a hipófise. A condição, às vezes, surge espontaneamente (*idiopática*). O diabetes insípido por deficiência de ADH é designado como *central*, para diferenciá-lo do diabetes insípido *nefrogênico*, que é causado por falta de resposta tubular renal ao ADH circulante. As manifestações clínicas de ambas as doenças são semelhantes e incluem a excreção de grandes volumes de urina diluída, com uma gravidade específica inadequadamente baixa. O sódio sérico e a osmolalidade encontram-se elevados como resultado da perda renal excessiva de água livre, resultando em sede e polidipsia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os pacientes que conseguem beber água geralmente compensam as perdas urinárias, mas os pacientes que estão obnubilados, acamados ou de alguma forma limitados em sua capacidade de obter água podem desenvolver desidratação potencialmente fatal.

- **A síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH) está tipicamente associada ao excesso de ADH, o que provoca a reabsorção de quantidades excessivas de água livre, resultando em hiponatremia**. As causas da SIADH incluem a secreção de ADH ectópica por neoplasias malignas (particularmente carcinomas de células pequenas do pulmão), doenças não neoplásicas do pulmão e lesões locais no hipotálamo ou na neuro-hipófise. As manifestações clínicas da SIADH são dominadas por hiponatremia, edema cerebral e disfunção neurológica resultante. Embora a água corporal total esteja aumentada, o volume de sangue permanece normal e não há desenvolvimento de edema periférico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tireoide

A glândula tireoide consiste em dois lobos laterais volumosos conectados por um istmo relativamente fino, geralmente localizado abaixo e anteriormente à laringe. A glândula tireoide desenvolve-se embriologicamente a partir de uma evaginação do epitélio faríngeo em desenvolvimento que desce do forame cego na base da língua até sua posição normal na parte anterior do pescoço. Este padrão de descida explica a presença ocasional de tecido tireoidiano ectópico, mais comumente localizado na base da língua (tireoide lingual) ou em outros locais anormalmente altos no pescoço.

A tireoide é dividida em lóbulos, cada um composto por cerca de 20 a 40 folículos uniformemente dispersos. Os folículos são revestidos por epitélio colunar baixo a cuboide, que é preenchido com tireoglobulina, a proteína precursora iodada do hormônio tireoidiano ativo. Em resposta a fatores tróficos do hipotálamo, o TSH (também chamado *tireotrofina*) é liberado por tireotrofos na hipófise anterior para a circulação. A ligação do TSH ao seu receptor nas células epiteliais foliculares tireoidianas resulta em ativação e alteração conformacional no receptor, permitindo que ele se associe a uma proteína G estimuladora (Fig. 20.6). Conforme ilustrado na Fig. 20.3, a ativação da proteína G estimuladora resulta em um aumento nos níveis de AMPc intracelular, o que estimula a síntese e liberação de hormônio tireoidiano. As células epiteliais foliculares da tireoide convertem a tireoglobulina em *tiroxina* (T_4) e em quantidades menores de *triiodotironina* (T_3). T_4 e T_3 são liberados para a circulação sistêmica, onde a maior parte desses peptídeos está ligada a proteínas plasmáticas circulantes, como a globulina de ligação de T4, para transporte para tecidos periféricos. As proteínas de ligação mantêm as concentrações séricas de T_3 e T_4 não ligados (livres) dentro de limites rigorosos, ao mesmo tempo em que assegura que os hormônios estejam prontamente disponíveis para os tecidos. Na periferia, a maior parte do T_4 livre é deiodinada em T_3; este último se liga aos receptores

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nucleares do hormônio tireoidiano nas células-alvo com afinidade 10 vezes maior do que T_4 e tem uma atividade proporcionalmente maior. A ligação do hormônio tireoidiano ao seu receptor nuclear de hormônio tireoidiano (TR) cria um complexo hormônio-receptor que regula a transcrição de um subconjunto de genes celulares. Isso produz efeitos celulares diversos, incluindo aumento do catabolismo de carboidratos e lipídeos e síntese proteica em uma ampla gama de tipos celulares. O resultado final desses processos é um aumento na taxa metabólica basal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

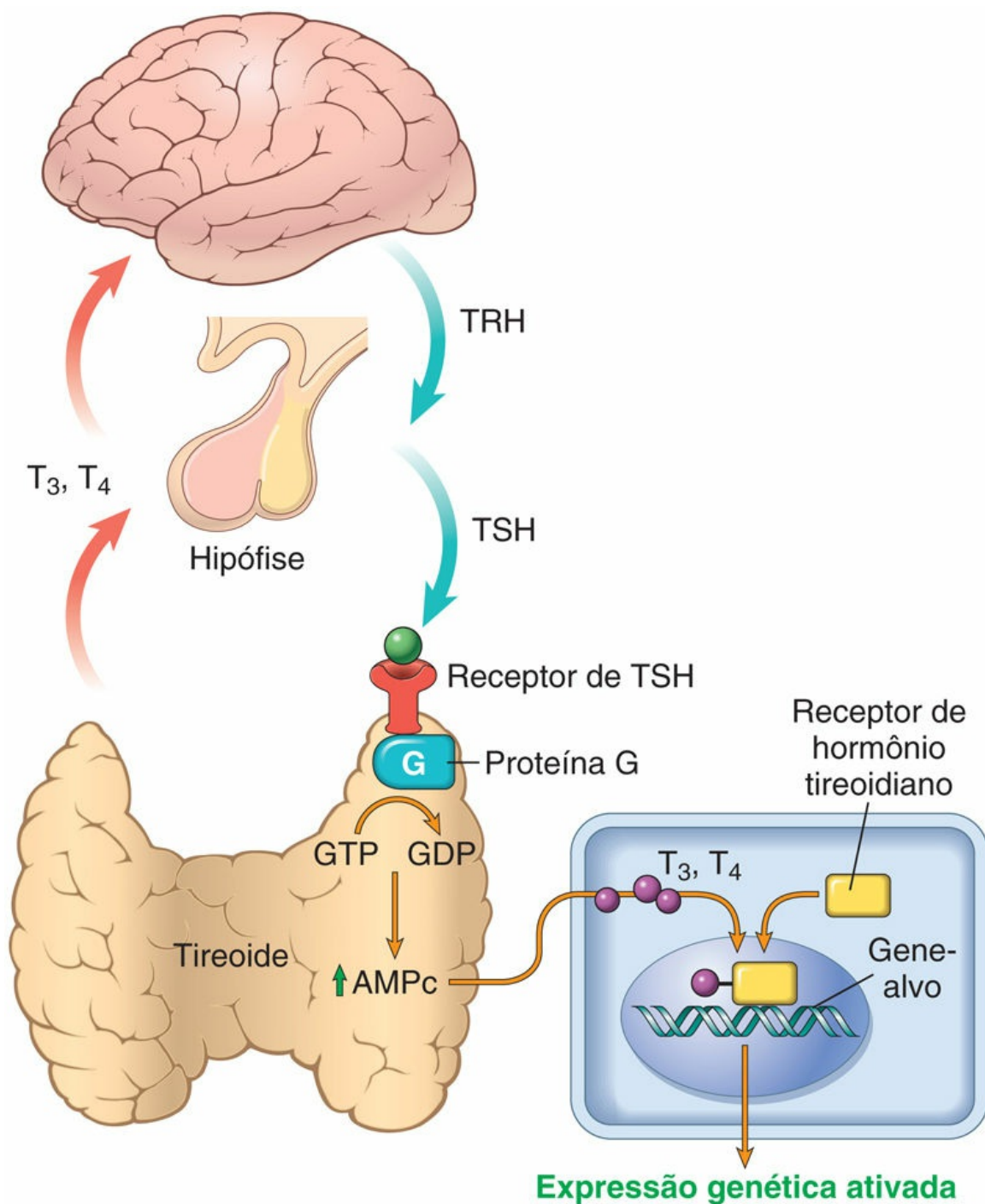



FIGURA 20.6 Homeostase no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e mecanismo de ação dos hormônios da tireoide. A secreção de hormônios tireoidianos (T_3 e T_4) é controlada por fatores tróficos secretados pelo hipotálamo e pela hipófise anterior. Níveis reduzidos de T_3 e T_4 estimulam a liberação do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) pelo hipotálamo e do hormônio estimulante da tireoide (TSH) pela hipófise anterior, elevando os níveis de T_3 e T_4. Os níveis elevados de T_3 e T_4, por sua vez, suprimem a secreção de TRH e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

TSH. Esta relação é denominada *alça de feedback negativo*. O TSH se liga ao receptor de TSH no epitélio folicular da tireoide, o que provoca a ativação de proteínas G, a liberação de AMP cíclico (AMPc) e a síntese e liberação de hormônios da tireoide mediadas pelo AMPc (isto é, T_3 e T_4). Na periferia, T_3 e T_4 interagem com o receptor de hormônio da tireoide (TR) e formam um complexo que se transloca para o núcleo e se liga aos chamados "elementos responsivos à tireoide" (TREs) em genes-alvo, iniciando, assim, a transcrição.

O reconhecimento clínico de doenças da tireoide é importante, porque a maioria é passível de tratamento medicamentoso ou cirúrgico. Tais doenças incluem condições associadas à liberação excessiva de hormônios tireoidianos (hipertireoidismo), deficiência de hormônio tireoidiano (hipotireoidismo) e lesões de massa da tireoide. A seguir estão as considerações a respeito das consequências clínicas da perturbação na função da tireoide, seguidas de uma visão geral dos distúrbios que geram esses problemas.

Hipertireoidismo

A tireotoxicose é um estado hipermetabólico causado por níveis circulantes elevados de T_3 e T_4 livres. Como é causada mais comumente pela hiperfunção da glândula tireoide, a tireotoxicose geralmente é chamada *hipertireoidismo*. Em certas condições, no entanto, o excesso de oferta está relacionado com a liberação excessiva de hormônio tireoidiano pré-formado (p. ex., na tireoidite) ou é proveniente de uma fonte extratireroidiana, e não de uma glândula hiperfuncional (Tabela 20.2). *Assim, estritamente falando, o hipertireoidismo é apenas uma categoria de tireotoxicose (embora seja a mais comum).* Apesar desta distinção clara, a seguinte discussão segue a prática comum de se usar os termos *tireotoxicose* e *hipertireoidismo* de forma intercambiável.

Tabela 20.2

Causas da Tireotoxicose

Associadas ao Hipertireoidismo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Primárias

Hiperplasia tóxica difusa (doença de Graves)
Bócio multinodular hiperfuncionante (“tóxico”)
Adenoma hiperfuncionante (“tóxico”)
Hipertireoidismo induzido por iodo

Secundárias

Adenoma hipofisário secretor de TSH (raro)*
Não Associadas ao Hipertireoidismo
Tireoidite granulomatosa (de De Quervain) (*dolorosa*)
Tireoidite linfocítica subaguda (*indolor*)
Struma ovarii (teratoma ovariano com tireoide ectópicas)
Tireotoxicose factícia (ingestão de tiroxina exógena)

TSH, hormônio estimulante da tireoide.

* Associado ao aumento do TSH; todas as outras causas de tireotoxicose estão associadas à redução de TSH.

As três causas mais comuns de tireotoxicose estão associadas à hiperfunção da glândula:

- Hiperplasia difusa da tireoide associada à doença de Graves, uma forma de doença tireoidiana autoimune (responsável por 85% dos casos).
- Bócio multinodular (“tóxico”) hiperfuncionante.
- Adenoma hiperfuncionante (“tóxico”) da tireoide.

As manifestações clínicas da tireotoxicose assumem muitas formas e são atribuíveis, principalmente, ao *estado hipermetabólico* induzido pelo hormônio tireoidiano e à *hiperatividade do sistema nervoso simpático*:

- *Sintomas constitucionais*. A pele dos indivíduos tireotóxicos tende a ser macia, quente e ruborizada devido ao aumento do fluxo sanguíneo e à vasodilatação periférica para aumentar a perda de calor; a intolerância ao calor e a transpiração excessiva são comuns. O aumento da atividade simpática e o hipermetabolismo resultam em perda de peso apesar do aumento do apetite.
- *Gastrointestinais*. A estimulação do intestino resulta em tempo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de trânsito rápido (hipermotilidade), que pode resultar em má absorção de gordura e esteatorreia.

- *Cardíacas*. Palpitações e taquicardias são comuns devido ao aumento da contratilidade cardíaca e ao aumento das demandas de oxigênio periférico. Os pacientes adultos mais velhos, com doença cardíaca preexistente, podem desenvolver insuficiência cardíaca congestiva.
- *Neuromusculares*. Os pacientes frequentemente sentem nervosismo, tremor e irritabilidade devido à hiperatividade simpática. Quase 50% desenvolvem fraqueza muscular proximal (*miopatia tireoidiana*).
- As *alterações oculares* muitas vezes chamam a atenção para o hipertireoidismo. Um olhar arregalado e fixo e movimentos lentos da pálpebra superior (*lid lag*) estão presentes devido à superestimulação simpática do músculo tarsal superior (*músculo de Müller*), que funciona ao lado do músculo levantador da pálpebra superior para elevar a pálpebra superior (Fig. 20.7). No entanto, a *oftalmopatia tireoidiana* mais avançada, associada à proptose, é uma característica vista apenas na *doença de Graves* (discutida mais adiante).
- A *tempestade tireoidiana* designa o início abrupto do hipertireoidismo grave. Ocorre com maior frequência em pacientes com doença de Graves e provavelmente resulta de uma elevação aguda nos níveis de catecolaminas, como pode ser encontrada durante uma infecção, cirurgia, após a cessação da medicação antitireoidiana ou qualquer tipo de estresse. A tempestade tireoidiana é uma emergência médica, uma vez que um número significativo de pacientes não tratados morre devido arritmias cardíacas.
- O *hipertireoidismo apático* refere-se à tireotoxicose que ocorre em adultos mais velhos, em quem as características típicas do excesso de hormônio tireoidiano estão, muitas vezes, embotadas. A doença tireoidiana subjacente geralmente é detectada durante diagnóstico laboratorial para perda de peso inexplicada ou agravamento de doença cardiovascular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 20.7 Paciente com hipertireoidismo. Um olhar fixo e de olhos arregalados, causado pela hiperatividade do sistema nervoso simpático, é uma das características clássicas deste distúrbio. Na doença de Graves, uma das causas mais importantes de hipertireoidismo, o acúmulo de tecido conjuntivo frouxo atrás das órbitas também contribui para a aparência protuberante dos olhos.

O diagnóstico de hipertireoidismo baseia-se em características clínicas e dados laboratoriais. *A medição do TSH sérico é o teste de rastreio isolado mais útil para o hipertireoidismo*, porque os níveis de TSH estão diminuídos mesmo nos estágios iniciais, quando a doença ainda pode ser subclínica. Em casos raros de hipertireoidismo associado à hipófise ou ao hipotálamo (secundário), os níveis de TSH são normais ou elevados. Um valor baixo de TSH geralmente está associado a níveis aumentados de T_4 livre. No paciente ocasional, o hipertireoidismo resulta, predominantemente, do aumento dos níveis circulantes de T_3 ("toxicose por T_3"). Nesses casos, os níveis de T_4 livre podem estar reduzidos, e a dosagem direta do T_3 sérico pode ser útil. Uma vez que o diagnóstico de tireotoxicose tenha sido confirmado

******ebook converter DEMO Watermarks*******

por uma combinação de exames do TSH e do hormônio tireoidiano livre, a medição da absorção de iodo radioativo pela glândula tireoide pode ser valiosa na determinação da etiologia. Por exemplo, tais varreduras podem mostrar uma absorção difusa na doença de Graves, um aumento da captação em um nódulo solitário no adenoma tóxico ou uma diminuição da absorção na tireoidite.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é causado por distúrbios estruturais ou funcionais que interferem na produção de hormônio tireoidiano. Esse distúrbio pode ser dividido em categorias primárias e secundárias, dependendo se seu surgimento provém de uma anormalidade intrínseca na tireoide ou de doença hipotalâmica ou hipofisária (Tabela 20.3). O hipotireoidismo primário pode ser devido a causas *congênitas*, *autoimunes* ou *iatrogênicas*.

- Os *defeitos genéticos* que perturbam o desenvolvimento da tireoide (disgenesia da tireoide) ou a síntese do hormônio tireoidiano (bócio disormonogenético) são raros em geral, mas constituem a causa mais comum de hipotireoidismo congênito nos Estados Unidos.
- A *deficiência endêmica de iodo dietético* manifesta-se, tipicamente, pelo hipotireoidismo no início da infância e também foi chamada congênita, mas não é causada por defeitos genéticos. É uma causa comum de hipotireoidismo em bebês e crianças em todo o mundo.
- A *doença autoimune da tireoide* é uma causa comum de hipotireoidismo em regiões do mundo onde o iodo é suplementado em produtos alimentícios contendo sal. A grande maioria dos casos de hipotireoidismo autoimune se deve à tireoidite de Hashimoto (discutida posteriormente).
- O *hipotireoidismo iatrogênico* pode ser causado por ablação cirúrgica ou induzido por radiação do parênquima tireoidiano ou como efeito adverso não intencional de certos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

medicamentos.

Tabela 20.3

Causas do Hipotireoidismo

Primárias
Pós-ablativo
Cirurgia, radioiodoterapia ou irradiação externa
Hipotireoidismo autoimune
Tireoidite de Hashimoto*
Deficiência de iodo*
Fármacos (lítio, iodetos, ácido *p*-aminossalicílico)*
Defeito biossintético congênito (bócio disormonogenético) (raro)*
Defeitos genéticos no desenvolvimento da tireoide (raro)
Síndrome de resistência ao hormônio da tireoide (raro)
Secundárias (Central)
Insuficiência hipofisária (rara)
Insuficiência hipotalâmica (rara)

* Associado ao aumento da tireoide ("hipotiroidismo com bócio"). A tireoidite de Hashimoto e o hipotireoidismo pós-ablativo são responsáveis pela maioria dos casos de hipotireoidismo em países desenvolvidos.

As manifestações clínicas do hipotireoidismo incluem cretinismo e mixedema.

- O *cretinismo* refere-se ao desenvolvimento de hipotireoidismo em lactentes ou durante a primeira infância. Este distúrbio anteriormente era bastante comum em áreas do mundo, onde a deficiência alimentar de iodo é endêmica, incluindo áreas montanhosas, como o Himalaia e os Andes (*cretinismo endêmico*). Agora é muito menos frequente devido à suplementação generalizada de sal com iodo. Em contrapartida, os defeitos enzimáticos que interferem na síntese do hormônio tireoidiano são uma das causas do *cretinismo esporádico*. As características clínicas do cretinismo incluem desenvolvimento prejudicado do sistema esquelético e do sistema nervoso central, atraso mental grave, baixa estatura, características faciais grosseiras, uma língua protuberante e hérnia umbilical. A gravidade do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

comprometimento mental no cretinismo parece ser influenciada pelo momento no qual a deficiência hormonal ocorre *in útero*. Normalmente, os hormônios maternos que são cruciais para o desenvolvimento cerebral fetal, incluindo T_3 e T_4, atravessam a placenta. Se a deficiência tireoidiana da mãe estiver presente antes do desenvolvimento da glândula tireoide do feto, o retardo mental é grave. Em contraposição, a redução nos hormônios tireoidianos maternos em um momento posterior durante a gravidez, após o desenvolvimento da tireoide fetal, permite o desenvolvimento normal do cérebro.

- O hipotireoidismo em crianças mais velhas e adultos resulta em uma condição conhecida como *mixedema*. Os sintomas iniciais incluem fadiga generalizada, apatia e lentidão mental, que podem imitar a depressão. A diminuição da atividade simpática resulta em constipação e diminuição da sudorese. A pele é fria e pálida devido à diminuição do fluxo sanguíneo. O débito cardíaco reduzido contribui para a falta de ar e a diminuição da capacidade de realizar exercícios físicos, duas queixas frequentes. Os hormônios tireoidianos regulam a transcrição de vários genes sarcolêmicos, como as ATPases de cálcio, cujos produtos codificados são cruciais na manutenção de um débito cardíaco eficiente. Além disso, o hipotireoidismo promove um perfil lipídico aterogênico – um aumento nos níveis de colesterol total e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) – o que pode contribuir para as taxas de mortalidade cardiovascular adversas nesta doença. Histologicamente, há um acúmulo de substâncias da matriz extracelular, como glicosaminoglicanos e ácido hialurônico, na pele, tecido subcutâneo e vísceras. Isso resulta em edema não depressível, alargamento e engrossamento das características faciais, aumento da língua e aprofundamento do tom da voz.

O diagnóstico de hipotireoidismo é baseado na avaliação laboratorial. Tal como no caso do hipertireoidismo, a *medição do TSH*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

sérico é o teste de rastreio mais sensível. A concentração sérica de TSH encontra-se aumentada no hipotireoidismo primário devido a uma perda do *feedback* inibitório (ou inibição retroativa) do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e da produção de TSH pelo hipotálamo e pela hipófise, respectivamente. A concentração de TSH não está elevada em indivíduos com hipotireoidismo causado por doença hipofisária ou hipotalâmica primária. O T_4 sérico está reduzido em pacientes com hipotireoidismo de qualquer origem.

Doença autoimune da tireoide

A autoimunidade é a causa subjacente de uma variedade de doenças tireoidianas, que são coletivamente denominadas *doença autoimune da tireoide (AITD)*. Esses distúrbios incluem tireoidite e perturbações mediadas por anticorpos na função da tireoide que não estão necessariamente associados à inflamação (exemplificadas pela doença de Graves). Discutiremos primeiro as várias formas de tireoidite.

A tireoidite engloba um grupo diversificado de distúrbios caracterizados por alguma forma de inflamação da tireoide. Esta discussão centra-se nos três subtipos mais comuns e clinicamente significativos: (1) a tireoidite de Hashimoto, (2) a tireoidite granulomatosa (de De Quervain) e (3) a tireoidite linfocítica subaguda.

Tireoidite Linfocítica Crônica (de Hashimoto)

A tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum de hipotireoidismo em áreas do mundo onde os níveis de iodo são suficientes. É caracterizada por insuficiência tireoidiana gradual secundária à destruição autoimune da glândula tireoide. É mais prevalente entre 45 e 65 anos de idade e é mais comum em mulheres, com uma proporção entre mulheres e homens de 10:1 a 20:1. Embora seja primordialmente uma doença de mulheres mais velhas, ela pode ocorrer em qualquer idade, inclusive em crianças.

Patogenia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A tireoidite de Hashimoto é uma doença autoimune causada por uma resposta imune aos autoantígenos da tireoide (Cap. 5). Autoanticorpos circulantes contra os antígenos da tireoide estão presentes na grande maioria dos pacientes. A resposta imune leva à depleção progressiva de células epiteliais da tireoide associadas a infiltrados linfocíticos e fibrose. Os eventos incitantes que levam à resposta autoimune ainda não foram totalmente elucidados, mas vários mecanismos imunológicos que podem contribuir para o dano das células tireoidianas foram identificados (Fig. 20.8), incluindo os seguintes:

- Morte mediada por células T citotóxicas CD8+ de células epiteliais da tireoide.
- Morte celular mediada por citocinas. A ativação das células T leva à produção de citocinas inflamatórias, como o interferon-γ na glândula tireoide, resultando em recrutamento e ativação dos macrófagos e danos aos folículos.
- Ligação de anticorpos antitireoidianos (anticorpos antitireoglobulina e antiperoxidase tireoidiana), seguida por citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpos (Cap. 5).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

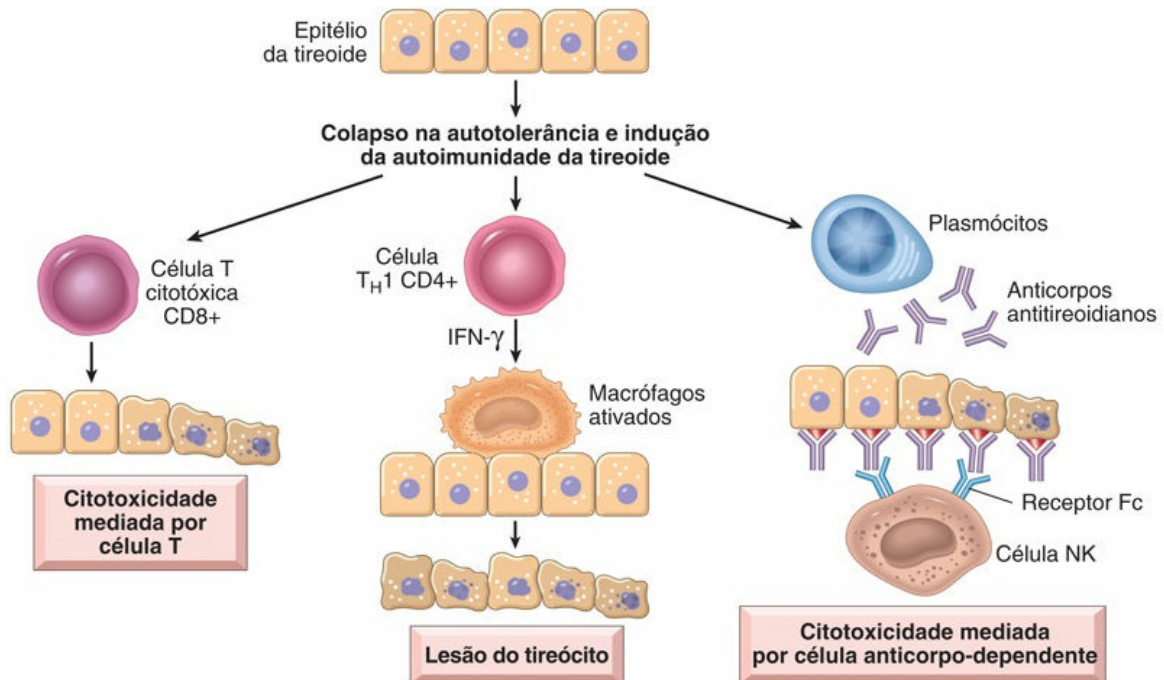



FIGURA 20.8 Patogenia da tireoidite de Hashimoto. O colapso da tolerância imunológica aos autoantígenos da tireoide resulta na destruição autoimune progressiva de tireócitos por infiltração de células T citotóxicas, citocinas liberadas localmente ou citotoxicidade dependente de anticorpos.

A doença parece ter um componente genético significativo, com base em uma taxa de concordância de cerca de 40% em gêmeos monozigóticos e na presença de anticorpos antitireoidianos em aproximadamente 50% de irmãos assintomáticos de pacientes afetados. A suscetibilidade aumentada à tireoidite de Hashimoto está associada a polimorfismos em genes associados à regulação do sistema imune, sendo o mais significativo destes o gene do antígeno-4 associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA4), que codifica um regulador negativo das respostas das células T (Cap. 5).

Morfologia

A tireoide costuma estar aumentada de uma forma simétrica e difusa. O exame microscópico revela uma infiltração generalizada do parênquima por um **infiltrado inflamatório mononuclear** contendo pequenos linfócitos, plasmócitos e **centros germinativos**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

bem desenvolvidos (Fig. 20.9). Os folículos tireoidianos estão atróficos e são revestidos em muitas áreas por células epiteliais que se distinguem pela presença de citoplasma abundante, granuloso e eosinofílico, denominado **células oxifílicas,** ou **de Hürthle**. Esta é uma resposta metaplásica do epitélio folicular cuboide baixo normal à lesão em curso; no exame ultraestrutural, as células de Hürthle são caracterizadas por numerosas mitocôndrias proeminentes. O tecido conjuntivo intersticial está aumentado e pode ser abundante. Menos comumente, a tireoide é pequena e atrófica como resultado de uma fibrose mais extensa (**variante fibrosante**).

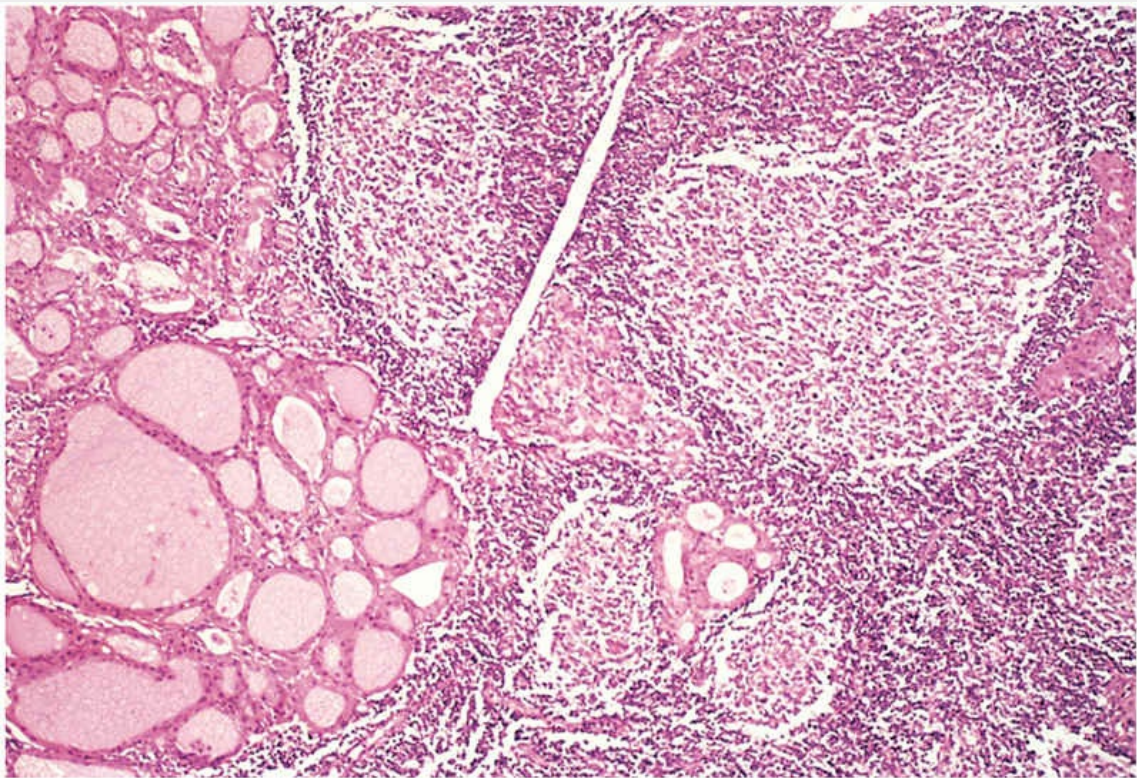



FIGURA 20.9 Tireoidite de Hashimoto. O parênquima da tireoide contém um denso infiltrado linfocítico com centros germinativos. Observam-se também folículos tireoidianos residuais revestidos por células de Hürthle profundamente eosinofílicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Características Clínicas

A tireoidite de Hashimoto desperta a atenção clínica como um *aumento indolor da tireoide, geralmente associado a algum grau de hipotireoidismo*, muitas vezes em uma mulher de meia-idade. O aumento da glândula geralmente é simétrico e difuso, mas em alguns casos pode estar suficientemente localizado para levantar a suspeita de neoplasia. Em seu curso clínico usual, o hipotireoidismo se desenvolve de maneira gradual. Em alguns casos, entretanto, pode ser precedido de tireotoxicose transitória causada pela ruptura dos folículos tireoidianos, com liberação secundária de hormônios tireoidianos (*hashitoxicose*). Durante esta fase, as concentrações livres de T_4 e T_3 estão elevadas, o TSH está reduzido e a captação de iodo radioativo diminui. À medida que o hipotireoidismo sobrevém, os níveis de T_4 e T_3 diminuem progressivamente, acompanhados por um aumento compensatório no TSH. Os pacientes com tireoidite de Hashimoto muitas vezes têm *outras doenças autoimunes* e *apresentam risco aumentado de desenvolvimento de linfomas não Hodgkin de células B* (Cap. 12), que geralmente surgem dentro da glândula tireoide. A relação entre a doença de Hashimoto e os cânceres epiteliais da tireoide continua controversa, com alguns estudos morfológicos e moleculares sugerindo uma predisposição aos carcinomas papilares.

Tireoidite Granulomatosa Subaguda (de De Quervain)

A tireoidite granulomatosa subaguda, também conhecida como *tireoidite de De Quervain*, é muito menos comum do que a doença de Hashimoto. A tireoidite de *De Quervain* é mais comum entre 30 e 50 anos de idade e, como outras formas de tireoidite, ocorre com maior frequência em mulheres do que em homens. Acredita-se que a tireoidite subaguda seja causada por uma infecção viral ou por um processo inflamatório desencadeado por infecções virais, e não por um processo autoimune. A maioria dos pacientes tem um histórico de infecção do trato respiratório superior pouco antes do início da tireoidite. Ao contrário da doença tireoidiana autoimune, a resposta imune na tireoidite granulomatosa subaguda não se autoperpetua, de modo que o processo remite espontaneamente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

A glândula apresenta-se firme, com uma cápsula intacta, e pode estar unilateral ou bilateralmente aumentada. O exame histológico revela a ruptura dos folículos da tireoide, o extravasamento de coloides e neutrófilos infiltrantes, que são substituídos ao longo do tempo por linfócitos, plasmócitos e macrófagos. O coloide extravasado provoca uma exuberante reação granulomatosa com células gigantes, algumas contendo fragmentos de coloides. A cicatrização ocorre por resolução da inflamação e da fibrose.

Características Clínicas

O início dessa forma de tireoidite geralmente é agudo. É caracterizado por *dor no pescoço* (particularmente durante a deglutição), febre, mal-estar e aumento variável da tireoide. Pode ocorrer hipertireoidismo transitório, assim como em outros casos de tireoidite, como resultado da ruptura dos folículos tireoidianos e da liberação excessiva de hormônio tireoidiano. A contagem de leucócitos e as taxas de hemossedimentação estão elevadas. Com a progressão da destruição da glândula, pode ocorrer uma fase de hipotireoidismo transitória. A condição normalmente é autolimitada, com a maioria dos pacientes retornando a um estado eutireoideo dentro de 6 a 8 semanas.

Tireoidite Linfocítica Subaguda

A tireoidite linfocítica subaguda também é conhecida como tireoidite *silenciosa* ou *indolor*; em um subgrupo de pacientes, o início ocorre após a gestação (*tireoidite pós-parto*). Esta doença provavelmente é de etiologia autoimune, uma vez que anticorpos antitireoidianos circulantes são encontrados na maioria dos pacientes. Ela afeta principalmente mulheres de meia-idade, que apresentam uma massa indolor no pescoço ou características de excesso de hormônio tireoidiano. A fase inicial da tireotoxicose (que provavelmente é secundária a um dano no tecido tireoidiano) é seguida pelo retorno a um estado eutireoideo dentro de alguns meses. Em uma minoria de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

indivíduos afetados, a condição acaba por progredir para o hipotireoidismo. Com exceção de um possível aumento discreto e simétrico, a tireoide parece normal na inspeção macroscópica. As características histológicas consistem em infiltração linfocítica e centros germinativos hiperplásicos no parênquima tireoidiano.

Outras Formas de Tireoidite

A tireoidite de Riedel, um distúrbio raro que é uma manifestação da doença relacionada com a IgG4 (Cap. 5), é caracterizada por fibrose extensa envolvendo a tireoide e estruturas cervicais contíguas. A avaliação clínica demonstra uma massa tireoidiana fixa e dura, simulando uma neoplasia da tireoide. Pode estar associada a fibrose idiopática em outros locais do corpo, como o retroperitônio.

Resumo

Tireoidites

- A tireoidite linfocítica crônica (de Hashimoto) é a causa mais comum de hipotireoidismo em regiões onde os níveis de iodo alimentares são suficientes.
- A tireoidite de Hashimoto é uma doença autoimune caracterizada por destruição progressiva do parênquima tireoidiano, alterações nas células de Hürthle e infiltrados mononucleares (linfoplasmocitários), com ou sem fibrose extensa.
- Múltiplos mecanismos autoimunes explicam a lesão da tireoide na doença de Hashimoto, incluindo citotoxicidade mediada por células T CD8+ , citocinas (IFN-γ) e anticorpos antitireoidianos.
- A tireoidite granulomatosa subaguda (de De Quervain) é uma doença autolimitada, provavelmente secundária a uma infecção viral, caracterizada por dor e pela presença de uma inflamação granulomatosa na tireoide.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A tireoidite linfocítica subaguda é uma doença autolimitada que ocorre frequentemente após uma gestação (tireoidite pós-parto), tipicamente é indolor e caracteriza-se por inflamação linfocítica na tireoide.

Doença de Graves

Em 1835, Robert Graves relatou suas observações de uma doença caracterizada por "palpitações contínuas, violentas e prolongadas em mulheres" associadas ao aumento da glândula tireoide. **A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo endógeno**. Ela caracteriza-se por uma tríade de manifestações:

- *Tireotoxicose*, causada por uma tireoide hiperfuncional e difusamente aumentada.
- Uma *oftalmopatia* infiltrativa, com exoftalmia resultante, observada em até 40% dos pacientes.
- Uma *dermopatia* localizada e infiltrativa (às vezes designada de *mixedema pré-tibial*), vista em uma minoria de casos.

A doença de Graves tem uma incidência máxima entre 20 e 40 anos de idade, com as mulheres sendo até sete vezes mais afetadas do que os homens. Este é um transtorno comum, e estima-se que afeta de 1,5% a 2% das mulheres nos Estados Unidos. Fatores genéticos são importantes na doença de Graves; a incidência está elevada em familiares de pacientes afetados, e a taxa de concordância em gêmeos monozigóticos chega a 60%. Tal como acontece com outros distúrbios autoimunes, uma suscetibilidade genética à doença de Graves está associada à presença de certos haplótipos de antígenos leucocitários humanos (HLA), especificamente HLA-DR3 e polimorfismos em genes cujos produtos regulam as respostas das células T, incluindo o receptor inibidor da célula T, o CTLA-4 e a tirosina fosfatase PTPN22.

Patogenia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Muitas manifestações da doença de Graves são causadas por autoanticorpos contra o receptor de TSH que se ligam e estimulam células foliculares tireoidianas independentes dos hormônios tróficos endógenos. São produzidos múltiplos autoanticorpos na doença de Graves, incluindo os seguintes:

- *Imunoglobulina estimuladora da tireoide (TSI)*. Este anticorpo IgG se liga ao receptor de TSH e mimetiza a ação do TSH, estimulando a adenilciclase, resultando no aumento da liberação de hormônios tireoidianos. Quase todos os indivíduos com doença de Graves têm quantidades detectáveis deste autoanticorpo, que é relativamente específico para a doença de Graves.
- *Imunoglobulinas estimuladoras do crescimento da tireoide*. Também direcionados contra o receptor de TSH, estes anticorpos têm sido implicados na proliferação do epitélio folicular da tireoide.
- *Imunoglobulinas inibidoras de ligação do TSH*. Estes anticorpos antirreceptores de TSH impedem o TSH de se ligar ao seu receptor nas células epiteliais da tireoide e, ao fazê-lo, podem inibir a função das células da tireoide. A coexistência de imunoglobulinas estimulantes e inibidoras no soro, do mesmo paciente, não é incomum e pode explicar por que alguns pacientes desenvolvem episódios de hipotireoidismo.

Um fenômeno autoimune mediado por células T também está envolvido no desenvolvimento da *oftalmopatia infiltrativa* característica da doença de Graves. Na oftalmopatia de Graves, o volume dos tecidos conjuntivos retro-orbitais e músculos extraoculares aumentam devido a (1) infiltração acentuada do espaço retro-orbitário por células mononucleares, predominantemente células T; (2) edema inflamatório e tumefação dos músculos extraoculares; (3) acúmulo de componentes da matriz extracelular, especificamente glicosaminoglicanos hidrofílicos, tais como o ácido hialurônico e sulfato de condroitina; e (4) aumento do número de adipócitos (infiltração gordurosa). Essas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

alterações deslocam o globo ocular para a frente, interferindo potencialmente na função dos músculos extraoculares.

As doenças autoimunes da tireoide abrangem, assim, um contínuo em que a doença de Graves, caracterizada pela hiperfunção da tireoide, está em um extremo e a doença de Hashimoto, que se manifesta como hipotireoidismo, ocupa o outro extremo. Às vezes, o hipertireoidismo pode suceder à tireoidite de Hashimoto preexistente, enquanto, outras vezes, indivíduos com doença de Graves podem desenvolver hipofunção tireoidiana de forma espontânea; ocasionalmente, a tireoidite de Hashimoto e a doença de Graves podem coexistir dentro de uma família afetada. Como era esperado, há também um elemento de sobreposição histológica entre os distúrbios autoimunes da tireoide (mais caracteristicamente, proeminentes infiltrados de células linfoides intratireoidianos, com formação de centros germinativos). Em ambos os distúrbios, aumenta a frequência de outras doenças autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico, anemia perniciosa, diabetes tipo 1 e doença de Addison.

Morfologia

No caso típico da doença de Graves, a glândula tireoide está aumentada (geralmente de forma simétrica) devido a **hipertrofia difusa e hiperplasia** de células epiteliais foliculares da tireoide. A glândula geralmente é lisa e macia, e sua cápsula está intacta. No exame microscópico, as células epiteliais foliculares em casos não tratados são altas, colunares e mais compactas do que o habitual. Essa compactação muitas vezes resulta na formação de pequenas papilas, que se projetam para o lúmen folicular (Fig. 20.10). Tais papilas não possuem eixos fibrovasculares, ao contrário das do carcinoma papilar. O coloide dentro do lúmen folicular é pálido, com margens recortadas. Infiltrados linfoides, consistindo predominantemente em células T, com menos células B e plasmócitos maduros, estão presentes ao longo do interstício; centros germinativos são comuns.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

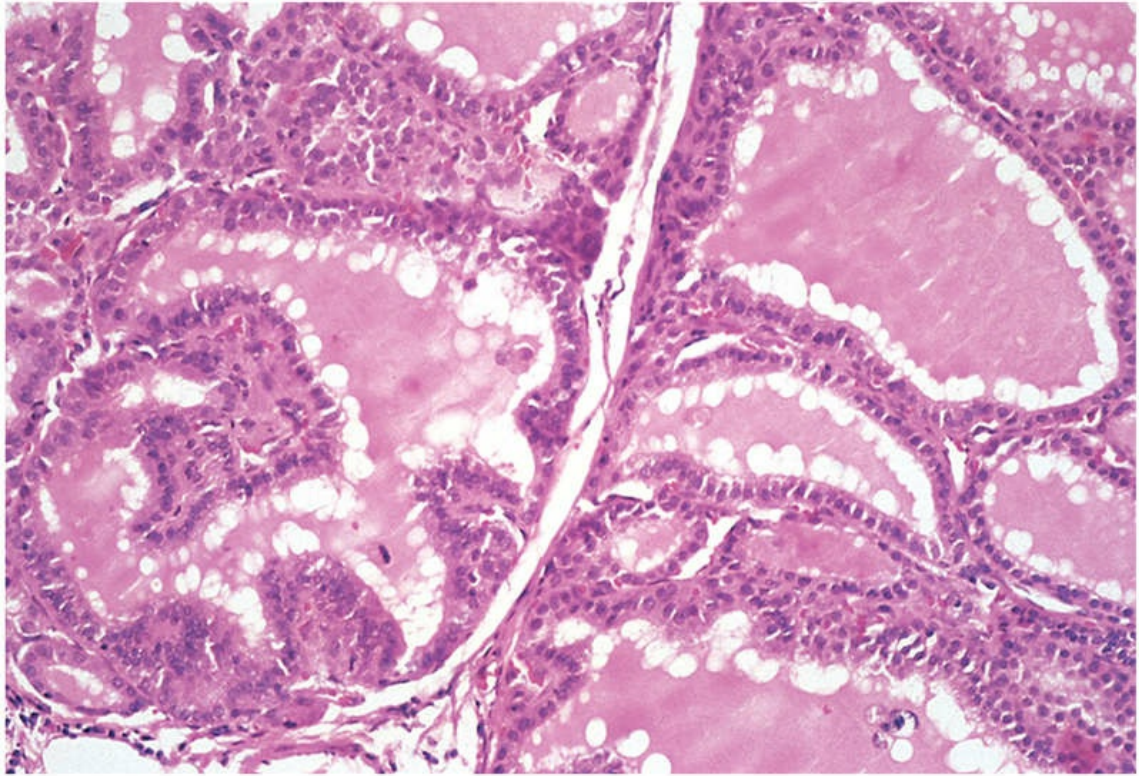



FIGURA 20.10 Doença de Graves. Os folículos são revestidos por células epiteliais colunares altas que reabsorvem ativamente o coloide nos centros dos folículos, resultando em uma aparência "recortada" do coloide.

As alterações nos tecidos extratireoidianos incluem hiperplasia linfoide generalizada. Em indivíduos com oftalmopatia, os tecidos da órbita são edematosos devido à presença de glicosaminoglicanos hidrofílicos. Além disso, há infiltração por linfócitos, células T em sua maioria. Os músculos orbitais inicialmente estão edematosos, mas podem sofrer fibrose no final do curso da doença. A dermopatia, se presente, é caracterizada pelo espessamento da derme, como resultado da deposição de glicosaminoglicanos e infiltração de linfócitos.

Características Clínicas

As manifestações clínicas da doença de Graves incluem aquelas que são comuns a todas as formas de tireotoxicose (discutidas anteriormente), bem como aquelas associadas exclusivamente à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

doença de Graves: *hiperplasia difusa da tireoide, oftalmopatia* e *dermopatia*. O grau de tireotoxicose varia de caso a caso e as alterações relacionadas podem, às vezes, ser menos visíveis do que outras manifestações da doença. O aumento do fluxo de sangue através da glândula hiperativa geralmente produz um ruído audível. A hiperatividade simpática produz um olhar fixo e arregalado característico, e atraso palpebral. A oftalmopatia da doença de Graves resulta em protrusão anormal do globo ocular (*exoftalmia*). A exoftalmia pode persistir ou progredir apesar do tratamento bem sucedido da tireotoxicose, às vezes resultando em lesão da córnea. Os músculos extraoculares geralmente estão fracos. A dermopatia infiltrativa mais comumente envolve a pele que se sobrepõe à tíbia, onde se manifesta como espessamento escamoso e endurecimento da pele (mixedema pré-tibial). As lesões cutâneas podem ser pápulas ou nódulos ligeiramente pigmentados e, muitas vezes, têm uma textura de "casca de laranja". Os achados laboratoriais na doença de Graves incluem T_4 e T_3 livres séricos elevados e TSH sérico diminuídos. Devido à estimulação contínua dos folículos da tireoide por TSIs, a captação de iodo radioativo encontra-se aumentada e de forma difusa.

Resumo

Doença de Graves

- A doença de Graves, a causa mais comum de hipertireoidismo endógeno, é caracterizada pela tríade de tireotoxicose, oftalmopatia e dermopatia.
- A doença de Graves é um distúrbio autoimune causado por autoanticorpos contra o receptor de TSH que mimetizam a ação de TSH e ativam receptores de TSH nas células epiteliais da tireoide.
- A tireoide na doença de Graves é caracterizada por hipertrofia e hiperplasia difusa dos folículos e infiltrados linfoides; a deposição de glicosaminoglicanos e infiltrados linfoides são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

responsáveis pela oftalmopatia e dermopatia.
- As características laboratoriais incluem elevações de T_3 e T_4 livres séricos e diminuição do TSH sérico.

Bócio difuso e multinodular

O aumento da tireoide, ou *bócio*, é a manifestação mais comum da doença da tireoide. **Os bócios difusos e multinodulares são o resultado de uma síntese prejudicada do hormônio tireoidiano**, mais frequentemente causada pela deficiência alimentar de iodo. O comprometimento da síntese do hormônio tireoidiano leva a um aumento compensatório no TSH sérico, que acarreta a hipertrofia e a hiperplasia das células foliculares tireoidianas e, por fim, o aumento da glândula tireoide. O grau de aumento da tireoide é proporcional ao nível e duração da deficiência de hormônio tireoidiano. Essas alterações compensatórias superam a deficiência hormonal e mantêm um estado metabólico *eutireoidiano* na grande maioria dos indivíduos afetados. No entanto, se o distúrbio subjacente é grave (p. ex., um defeito congênito na biossíntese), as respostas compensatórias podem ser inadequadas, resultando em *hipotireoidismo com bócio*.

Patogenia

Os bócios podem ser endêmicos ou esporádicos.

- O *bócio endêmico* ocorre em áreas geográficas onde a dieta contém pouco iodo. A designação *endêmica* é utilizada quando os bócios estão presentes em mais de 10% da população em uma determinada região. Tais condições são particularmente comuns nas regiões montanhosas do mundo, incluindo o Himalaia e os Andes. Com o aumento da disponibilidade de suplementação alimentar com iodo, a frequência e a gravidade do bócio endêmico diminuíram significativamente.
- O *bócio esporádico* ocorre com menos frequência do que o bócio

******ebook converter DEMO Watermarks*******

endêmico. A condição é mais comum nas mulheres do que em homens, com uma incidência máxima na puberdade ou no início da idade adulta, quando há uma demanda fisiológica aumentada para T_4. O bócio esporádico pode ser causado por várias condições, incluindo a ingestão excessiva de substâncias que interferem na síntese do hormônio tireoidiano, como cálcio e vegetais pertencentes à família *Brassicaceae* (também chamada *Cruciferae*) (p. ex., repolho, couve-flor, couve de Bruxelas, nabos). Em outros casos, o bócio pode resultar de defeitos enzimáticos hereditários que interferem na síntese do hormônio da tireoide (*bócio disormonogenético*). Na maioria dos casos, no entanto, a causa do bócio esporádico não é aparente.

Morfologia

No início do seu desenvolvimento, a hipertrofia e a hiperplasia induzidas por TSH das células foliculares tireoidianas geralmente resultam em aumento difuso e simétrico da glândula (**bócio difuso**). Os folículos são revestidos por células colunares compactas, que podem se aglomerar e formar projeções semelhantes às observadas na doença de Graves. Se o iodo proveniente da alimentação aumentar posteriormente ou se as demandas por hormônio tireoidiano diminuírem, o epitélio folicular involui para formar uma glândula aumentada e rica em coloide (**bócio coloide**). A superfície de corte da tireoide em tais casos geralmente é acastanhada, com aparência vítrea e translúcida. No exame microscópico, o epitélio folicular pode ser hiperplásico nos estágios iniciais da doença ou achatado e cuboide durante os períodos de involução. O coloide é abundante durante as fases posteriores.

Com o tempo, episódios recorrentes de hiperplasia e involução se combinam para produzir um aumento mais irregular da tireoide, denominado **bócio multinodular**. Praticamente todos os bócios difusos de longa duração convertem-se em bócios multinodulares.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os bócios multinodulares são glândulas multilobuladas, aumentadas, assimetricamente, que podem atingir um tamanho volumoso. Na superfície de corte, estão evidentes nódulos irregulares contendo quantidades variáveis de coloides acastanhados e gelatinosos (Fig. 20.11A). Lesões mais antigas geralmente apresentam áreas de fibrose, hemorragia, calcificação e alterações císticas. A aparência microscópica inclui folículos ricos em coloides, revestidos por epitélio achatado e inativo e áreas de hipertrofia epitelial folicular e hiperplasia, acompanhados pelas alterações regressivas que acabamos de observar (Fig. 20.11B).

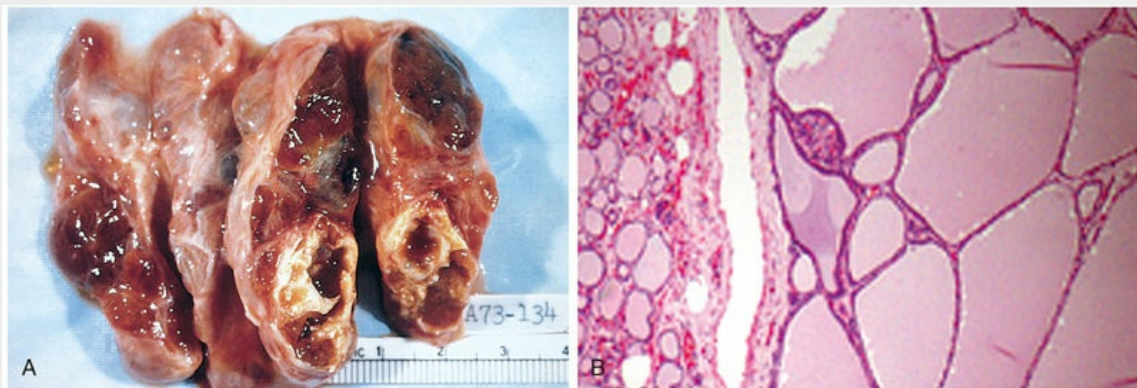



FIGURA 20.11 Bócio multinodular. (A) Aspecto morfológico macroscópico. A glândula grosseiramente nodular contém áreas de fibrose e alterações císticas. (B) Fotomicrografia de uma amostra de nódulo hiperplásico, com parênquima tireoidiano residual comprimido na periferia. Os folículos hiperplásicos contêm abundante "coloide" eosinofílico em seus lúmens. Observe a ausência de uma cápsula proeminente, uma característica que distingue tais lesões das neoplasias da tireoide. (B. Cortesia do Dr. William Westra, Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.)

Características Clínicas

As características clínicas dominantes do bócio são aquelas causadas pelos efeitos de massa da glândula aumentada. Além do problema estético evidente de uma grande massa no pescoço, os bócios também podem causar obstrução das vias aéreas, disfagia e compressão de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

grandes vasos no pescoço e tórax superior (a chamada “síndrome da veia cava superior”).

Os bócios multinodulares costumam ser hormonalmente silenciosos, mas uma minoria (aproximadamente 10% ao longo de 10 anos) manifesta-se com tireotoxicose secundária ao desenvolvimento de nódulos autônomos que produzem hormônio tireoidiano independente da estimulação do TSH. Esta condição, conhecida como *bócio multinodular tóxico* ou *síndrome de Plummer*, não é acompanhada pela oftalmopatia infiltrativa e dermopatia da tireotoxicose associada à doença de Graves. A incidência de malignidade em bócios multinodulares de longa duração é baixa (<5%), mas não chega a zero, e a preocupação com malignidade surge com os bócios que demonstram mudanças súbitas no tamanho ou sintomas associados (p. ex., rouquidão).

Neoplasias da tiroide

Os tumores da tireoide variam de adenomas circunscritos e benignos a carcinomas anaplásicos altamente agressivos. Do ponto de vista clínico, a possibilidade de um tumor é de grande preocupação em pacientes que apresentam nódulos tireoidianos. Felizmente, a grande maioria dos nódulos solitários da tireoide revela-se adenomas benignos ou condições localizadas e não neoplásicas (p. ex., um nódulo dominante no bócio multinodular, cistos simples ou focos de tireoidite). Os carcinomas da tireoide, por outro lado, são incomuns, representando menos de 1% dos nódulos solitários da tireoide. Vários critérios clínicos fornecem uma pista a respeito da natureza de um determinado nódulo da tireoide:

- Os *nódulos solitários*, em geral, apresentam maior probabilidade de serem neoplásicos do que os nódulos múltiplos.
- *Nódulos em indivíduos muito jovens (<20 anos) ou muito idosos (>70 anos)* apresentam maior probabilidade de serem neoplásicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Nódulos em homens* têm maior probabilidade de serem neoplásicos do que aqueles em mulheres.
- Um histórico de exposição à *radiação* está associado a uma incidência mais elevada de malignidade da tireoide.
- Nódulos que absorvem iodo radioativo em estudos de imagem (*nódulos quentes*) têm maior probabilidade de serem benignos.

Tais associações, no entanto, têm pouca importância na avaliação de um determinado paciente, em quem o reconhecimento oportuno de uma malignidade pode salvar sua vida. Em última análise, a avaliação morfológica de um nódulo tireoidiano por aspiração com agulha fina, combinada com o estudo histológico do tecido tireoidiano após ressecção cirúrgica, fornece a informação mais segura sobre a natureza do nódulo.

Adenomas

Os adenomas da tireoide são neoplasias benignas derivadas do epitélio folicular. Os adenomas foliculares geralmente são solitários. Em termos clínicos e morfológicos, podem ser difíceis de distinguir de um nódulo dominante em bócio multinodular, por exemplo, ou de carcinomas foliculares, que são menos comuns. Embora a grande maioria dos adenomas sejam não funcionantes, uma pequena proporção produz hormônios tireoidianos (*adenomas tóxicos*), causando tireotoxicose clinicamente aparente. Em geral, os adenomas foliculares não são precursores de carcinomas; no entanto, as alterações genéticas compartilhadas corroboram a possibilidade de que pelo menos um subconjunto de carcinomas foliculares tenha origem em adenomas preexistentes.

Patogenia

As mutações condutoras na via de sinalização do receptor de TSH desempenham um papel importante na patogenia dos adenomas tóxicos (Fig. 20.6). As mutações somáticas ativadoras (ganho de função) em um dos dois componentes desse sistema de sinalização – mais comumente, o gene que codifica o próprio receptor de TSH

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(*TSHR*) e, menos comumente, a subunidade-α de Gs (*GNAS*) – permite que células foliculares secretem o hormônio da tireoide independente da estimulação pelo TSH (autonomia da tireoide). O resultado desta abundância é o hipertireoidismo sintomático, com um nódulo tireoidiano "quente" visto em estudos de imagem. Em geral, as mutações somáticas na via de sinalização do receptor de TSH estão presentes em pouco mais da metade dos adenomas tóxicos. Não surpreendentemente, tais mutações também são observadas em um subgrupo de nódulos autônomos que dão origem a bócios multinodulares tóxicos, discutidos anteriormente. Assim, a autonomia tanto no bócio tóxico como nos adenomas tóxicos decorre da capacidade das células foliculares de liberarem o hormônio tireoidiano independente de fatores tróficos (ou seja, o TSH). Uma minoria de adenomas foliculares não funcionantes (<20%) exibe mutações em *RAS* ou outros genes, alterações genéticas que são compartilhadas com carcinomas foliculares (discutidos posteriormente).

Morfologia

O adenoma típico da tireoide é uma lesão **solitária** e esférica que comprime a tireoide não neoplásica adjacente. As células neoplásicas são demarcadas do parênquima adjacente por uma **cápsula bem definida e intacta** (Fig. 20.12A). No exame microscópico, as células constituintes estão dispostas em folículos uniformes que contêm coloides (Fig. 20.12B). Ocasionalmente, as células neoplásicas adquirem um citoplasma granular fortemente eosinofílico (alteração das células de Hürthle ou oxifílicas) (Fig. 20.13). Semelhante aos tumores endócrinos em outros locais anatômicos, mesmo os adenomas foliculares benignos por vezes exibem pleomorfismo nuclear focal, atipia e nucléolos proeminentes (**atipia endócrina**); por si só, essas características não constituem evidência de malignidade. A característica distintiva de todos os adenomas foliculares é a presença de uma cápsula bem formada e intacta que circunda o tumor. **A avaliação cuidadosa da**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

integridade da cápsula é, portanto, crucial na distinção entre adenomas foliculares e carcinomas foliculares, que demonstram invasão capsular e/ou vascular (discutida mais adiante).

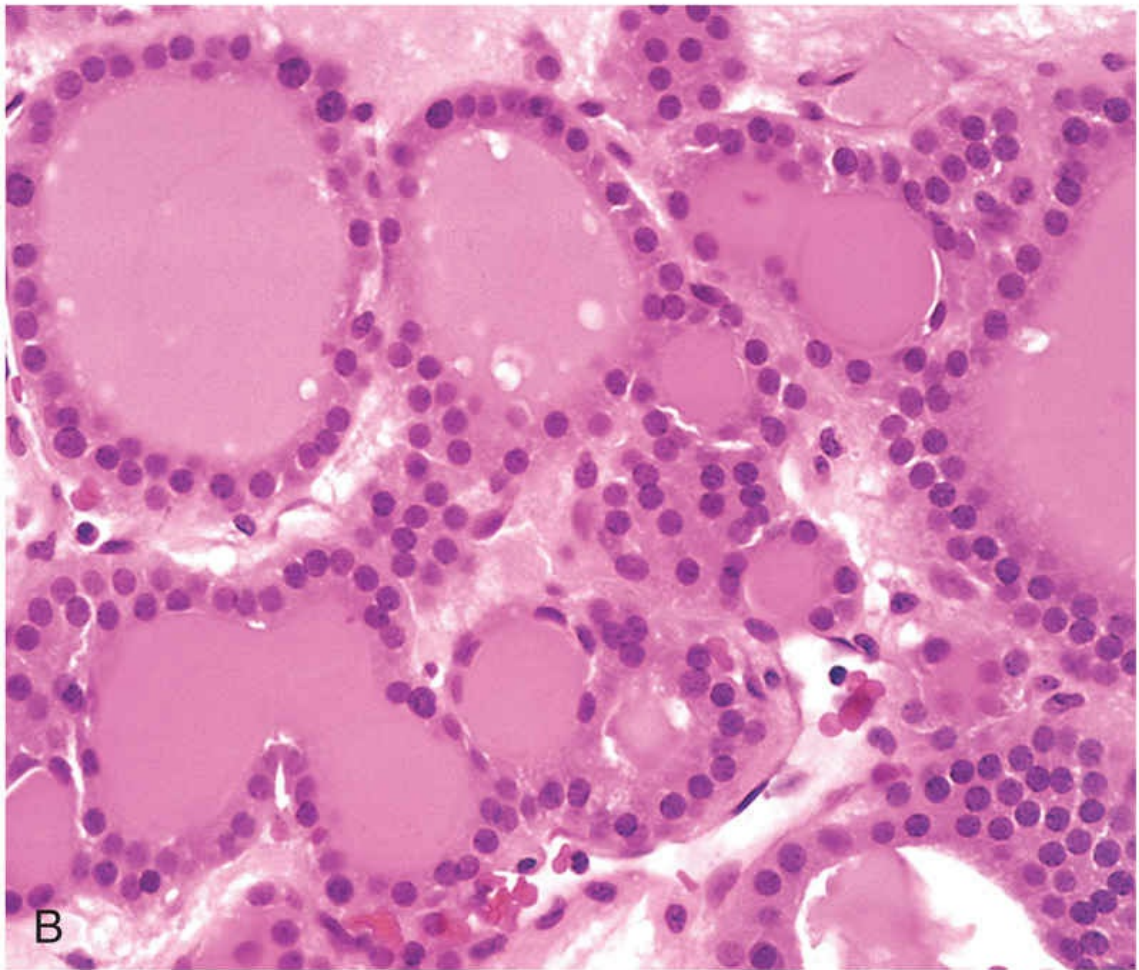
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 20.12 Adenoma folicular da tireoide. (A) Observa-se um nódulo solitário e bem circunscrito nessa amostra macroscópica. (B) A fotomicrografia exibe folículos bem diferenciados que se assemelham aos do parênquima normal da tireoide.

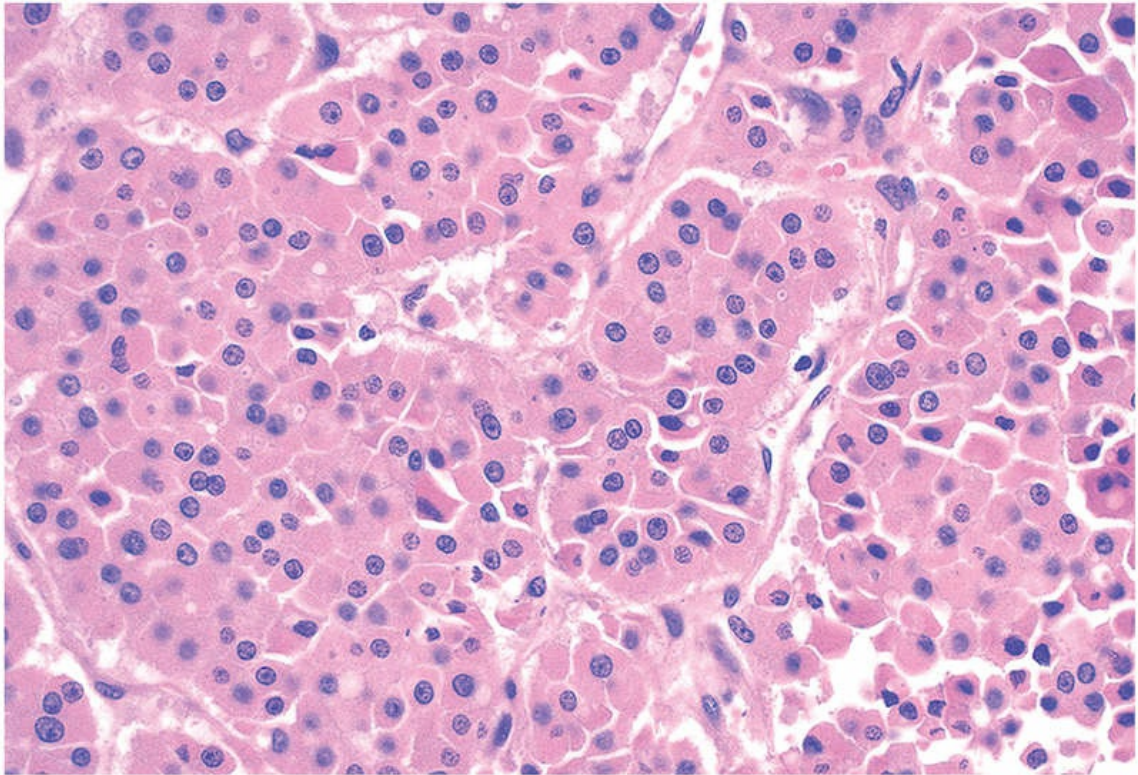



FIGURA 20.13 Adenoma das células de Hürthle. Nesta imagem ampliada, o tumor é composto por células com abundante citoplasma eosinofílico e pequenos núcleos regulares. (Cortesia da Dra. Mary Sunday, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Características Clínicas

A maioria dos adenomas da tireoide se manifesta como nódulos indolores, muitas vezes descobertos durante um exame físico de rotina. Massas maiores podem produzir sintomas locais, como dificuldade na deglutição. Indivíduos com adenomas tóxicos podem apresentar características de tireotoxicose. Após a injeção de iodo radioativo, a maioria dos adenomas absorve o iodo menos avidamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do que o parênquima tireoidiano normal. Na varredura por radionuclídeos, portanto, os adenomas aparecem como nódulos *frios* em relação à glândula tireoide normal adjacente. Os adenomas tóxicos, entretanto, aparecem como nódulos *mornos* ou *quentes* na varredura. Até 10% dos nódulos *frios* acabam por se revelar malignos. Em contraposição, a malignidade é incomum em nódulos *quentes*. As técnicas essenciais utilizadas na avaliação pré-operatória de adenomas suspeitos são a ultrassonografia e biópsia por aspiração com agulha fina. Devido à necessidade de se avaliar a integridade capsular, *o diagnóstico definitivo de adenoma da tireoide pode ser feito somente após exame microscópico cuidadoso da amostra ressecada*. Os adenomas suspeitos da tireoide são, portanto, removidos cirurgicamente para excluir a malignidade. Os adenomas da tireoide apresentam um excelente prognóstico e não recorrem nem sofrem metástase.

Carcinomas

A detecção de pequenos nódulos cancerosos clinicamente assintomáticos da glândula tireoide tem aumentado drasticamente nos Estados Unidos ao longo dos últimos anos, em grande parte devido ao uso crescente de ultrassonografia da tireoide e outros estudos de imagem. No entanto, as mortes por câncer de tireoide permaneceram relativamente estáveis durante este período, ressaltando o desfecho favorável para esses carcinomas de tireoide detectados incidentalmente (e também suscitando questões sobre o valor da detecção de cânceres clinicamente insignificantes). Uma predominância feminina foi observada entre os pacientes que desenvolveram carcinoma da tireoide durante o início e meio da idade adulta. Em contraposição, os casos observados na infância e ao fim da idade adulta são distribuídos igualmente entre homens e mulheres. A maioria dos carcinomas da tireoide (exceto os carcinomas medulares) é derivada do epitélio folicular da tireoide, e destes, a grande maioria é de lesões bem diferenciadas. Os principais subtipos de carcinoma da tireoide e suas frequências relativas são os seguintes:

- *Carcinoma papilar* (responsável por mais de 85% dos casos).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Carcinoma folicular* (5-15% dos casos).
- *Carcinoma anaplásico (indiferenciado)* (<5% dos casos).
- *Carcinoma medular* (5% dos casos).

Devido às características clínicas e biológicas únicas associadas a cada tipo de carcinoma da tireoide, eles serão descritos separadamente. Apresentamos a seguir uma visão geral da patogenia molecular de todos os cânceres da tireoide.

Patogenia

Distintos eventos moleculares estão envolvidos na patogenia das quatro principais variantes do câncer de tireoide. As alterações genéticas nas três neoplasias malignas derivadas de células foliculares são agrupadas ao longo de duas vias oncogênicas que se situam posteriores aos receptores do fator de crescimento e RAS – a via da proteína cinase ativada por mitógeno (MAP) e a via da fosfatidilinositol-3-cinase (PI-3K)/AKT (Fig. 20.14). Em células normais, estas vias são ativadas transitoriamente pela ligação de fatores de crescimento ao receptor de tirosina cinase, o que resulta em transdução de sinal. Nos carcinomas da tireoide, como ocorre com muitos tipos de câncer sólido (Cap. 6), as mutações de ganho de função nos componentes dessas vias levam à ativação constitutiva, mesmo na ausência de fatores de crescimento, promovendo, assim, a carcinogênese.

- *Carcinomas papilares de tireoide*. **A ativação da via da MAP cinase é uma característica da maioria dos carcinomas papilares**. Os mecanismos mais comuns de sinalização da MAP cinase são: (1) rearranjos em genes que codificam o receptor de tirosina cinases RET e NTRK1 (receptor neurotrófico de tirosina cinase tipo 1); e (2) mutações pontuais ativadoras em *BRAF*, cujo produto é um componente da via da MAP cinase (Fig. 20.14). Um terço a metade dos carcinomas papilares de tireoide possui uma mutação de ganho de função em *BRAF*, que é a mutação condutora mais comum nesta

******ebook converter DEMO Watermarks*******

neoplasia. Uma vez que os rearranjos cromossômicos dos genes *RET* e *NTRK1* e as mutações de *BRAF* têm efeitos redundantes, os carcinomas papilares da tireoide demonstram uma ou outra anormalidade molecular, mas não ambas.

- *Carcinomas foliculares da tireoide*. **Os carcinomas foliculares da tireoide frequentemente abrigam mutações condutoras em RAS ou nos componentes da via de sinalização PI3K/AKT.** Observam-se mutações de ganho de função em PI3K e mutações de perda de função em PTEN, um regulador negativo de PI3K. As mutações em RAS e PI3K também são encontradas em adenomas foliculares benignos e carcinomas anaplásicos (próximo item), sugerindo uma histogênese compartilhada. Um terço a metade dos carcinomas foliculares também tem uma translocação única (2;3) (q13; p25) que perturba *PAX8*, um gene homeobox pareado que é importante no desenvolvimento da tireoide e o gene do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (*PPARG*), cujo produto genético é um receptor hormonal nuclear implicado na diferenciação terminal de células.
- *Carcinomas anaplásicos*. **Estes tumores altamente agressivos podem surgir *de novo* ou, mais comumente, pela progressão de um carcinoma papilar ou folicular bem diferenciado.** As alterações moleculares presentes nos carcinomas anaplásicos incluem as que também são observadas em carcinomas bem diferenciados (p. ex., mutações em *RAS* ou *PIK3CA*), bem como mutações adicionais que são específicas ao carcinoma anaplásico. A mais comum dessas mutações únicas são mutações de perda de função em *TP53*, que se acredita ter um papel importante no desenvolvimento de carcinomas anaplásicos.
- *Carcinomas medulares da tireoide*. Em contraposição aos subtipos descritos anteriormente, essas neoplasias originam-se das células C parafoliculares, e não no epitélio folicular. Os carcinomas medulares familiares da tireoide ocorrem na *neoplasia endócrina múltipla tipo 2* (MEN-2) (explicada

******ebook converter DEMO Watermarks*******

posteriormente) e estão associados a mutações da linhagem germinativa do proto-oncogene RET que levam à ativação constitutiva do receptor de tirosina cinase RET. As mutações em *RET* também são observadas em aproximadamente metade dos cânceres de tireoide medulares não familiares (esporádicos).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

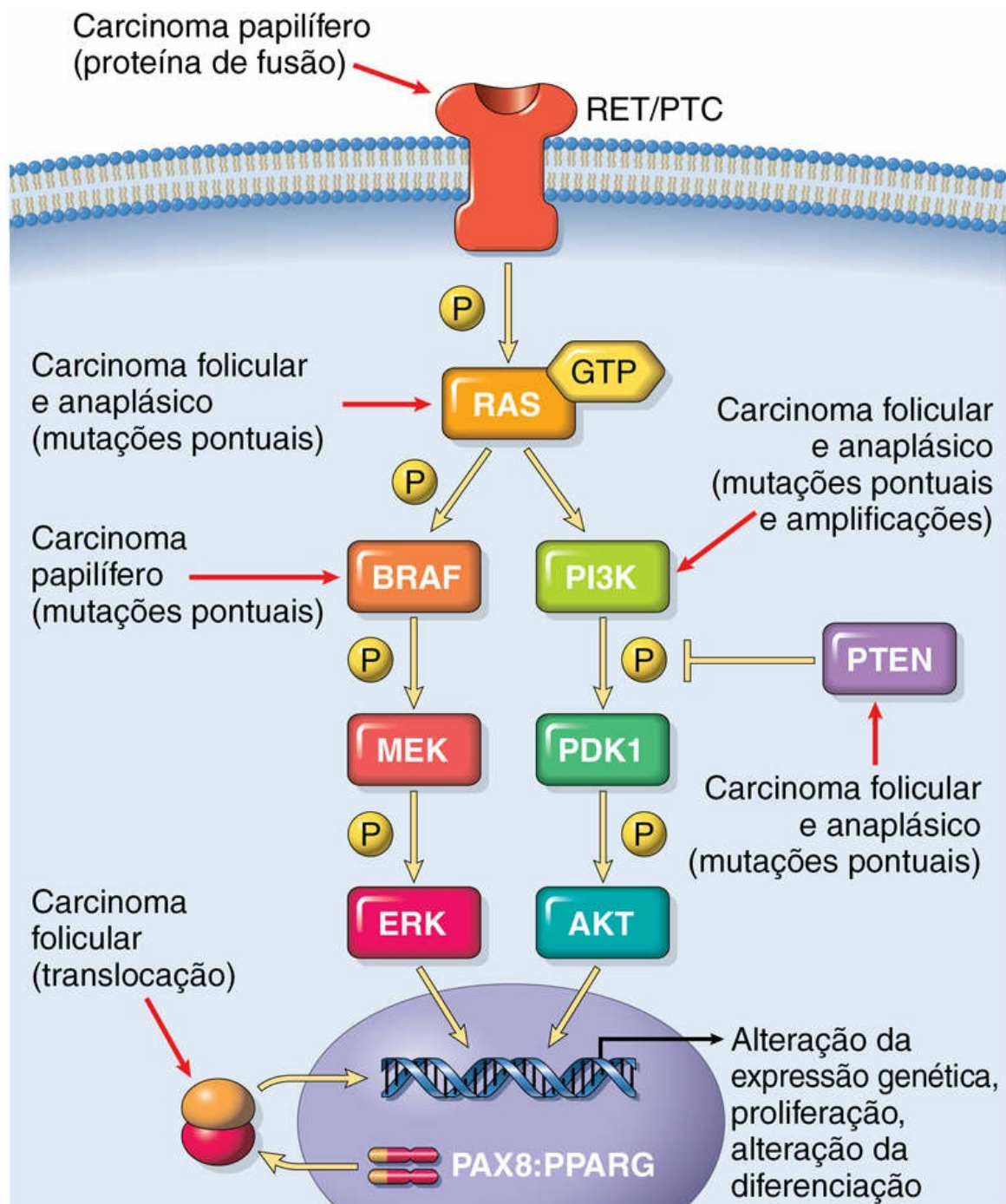



FIGURA 20.14 Alterações genéticas nas neoplasias malignas da tireoide derivadas de células foliculares.

Fatores Ambientais. **O principal fator de risco predisponente ao câncer de tireoide é a exposição à radiação ionizante, especialmente durante as primeiras 2 décadas de vida.** De acordo com este achado, houve um aumento acentuado da incidência de carcinomas papilares

******ebook converter DEMO Watermarks*******

em crianças expostas à radiação ionizante após o desastre nuclear de Chernobyl, em 1986. A deficiência de iodo na alimentação (e, por extensão, uma associação com bócio) está associada a uma maior frequência de carcinomas foliculares.

Carcinoma Papilar

Como mencionado anteriormente, os carcinomas papilares são a forma mais comum de câncer de tireoide. Esses tumores podem ocorrer em qualquer idade, e representam a grande maioria dos carcinomas da tireoide associados à exposição anterior à radiação ionizante.

Morfologia

Os carcinomas papilares são lesões solitárias ou multifocais. Alguns tumores podem estar bem circunscritos e encapsulados; outros infiltram o parênquima adjacente e possuem margens mal definidas. A superfície de corte às vezes revela focos papilares que apontam para o diagnóstico (Fig. 20.15A). As características microscópicas distintivas das neoplasias papilares incluem as seguintes:

- **Papilas** ramificadas com uma haste fibrovascular coberta por uma ou múltiplas camadas de células epiteliais cuboides (Fig. 20.15B). Na maioria dos casos, o epitélio que cobre as papilas tem células cuboides bem diferenciadas, uniformes e ordenadas, mas podem ser observadas morfologias mais pleomórficas ou mesmo anaplásicas.
- Núcleos com cromatina finamente dispersa, que confere uma aparência opticamente clara ou vazia, dando origem à designação de núcleos em **vidro fosco** ou **olhos da órfã Annie** (Fig. 20.15B). Além disso, as invaginações do citoplasma muitas vezes dão a aparência de inclusões intranucleares (“pseudoinclusões”) ou sulcos intranucleares (Fig. 20.15D).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Essas características nucleares são suficientes para o diagnóstico de carcinoma papilar, mesmo na ausência de arquitetura papilar.

- Estruturas concentricamente calcificadas denominadas **corpos de psamomas** frequentemente estão presentes dentro da lesão, geralmente dentro dos núcleos das papilas. Essas estruturas quase nunca são encontradas em carcinomas foliculares e medulares.
- Focos de invasão linfática pelo tumor costumam estar presentes, mas o envolvimento de vasos sanguíneos é relativamente incomum, particularmente em lesões menores. As metástases para linfonodos cervicais adjacentes ocorrem em até metade dos casos.
- Existem mais de uma dúzia de variantes do carcinoma papilar da tireoide, sendo a mais comum delas chamada **variante folicular encapsulada**, composta por folículos revestidos por células que possuem características nucleares dos cânceres papilares (discutidos anteriormente).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

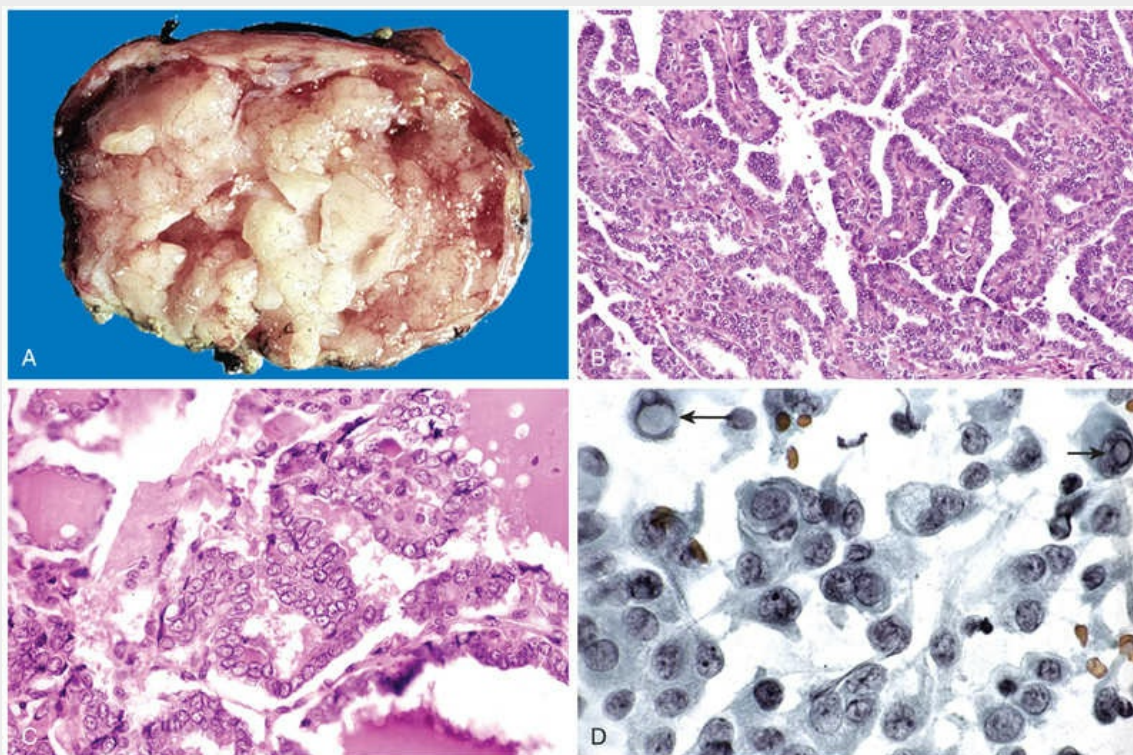



FIGURA 20.15 Carcinoma papilífero da tireoide. (A a C) Carcinoma papilífero com estruturas papilares macroscopicamente discerníveis. Neste exemplo específico, as papilas bem formadas (B) são revestidas por células com característicos núcleos que parecem vazios, às vezes denominados núcleos “olhos da órfã Annie” (C). (D) Células obtidas por aspiração com agulha fina de um carcinoma papilífero. As inclusões intranucleares características são visíveis em algumas das células aspiradas (*setas*). (Cortesia do Dr. S. Gokasalan, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características Clínicas

Os carcinomas papilares são tumores não funcionantes, portanto, eles se manifestam com maior frequência como uma massa indolor no pescoço, tanto dentro da tireoide ou como uma metástase em um linfonodo cervical. Geralmente é possível estabelecer um diagnóstico pré-operatório por aspiração com agulha fina, com base nas características nucleares típicas descritas anteriormente. Os carcinomas papilares são lesões indolentes, com taxas de sobrevida em 10 anos superiores a 95%. É interessante notar que a presença de metástases isoladas no linfonodo cervical não tem influência

******ebook converter DEMO Watermarks*******

significativa no prognóstico. Em uma minoria dos pacientes, metástases hematogênicas estão presentes no momento do diagnóstico, mais comumente no pulmão. A sobrevida em longo prazo dos pacientes com câncer papilar da tireoide depende de vários fatores, incluindo a idade (em geral, o prognóstico é menos favorável entre pacientes com idade acima de 40 anos), presença de extensão extratireoidiana e presença de metástases à distância (estágio).

Estudos recentes demonstraram que as variantes foliculares do carcinoma papilar que não apresentam evidência de invasão não possuem potencial para comportamento maligno. Reconhecendo isso, as recomendações da Organização Mundial da Saúde sugerem que o nome carcinoma deva ser retirado desses tumores, que serão, daqui em diante, classificados como neoplasias benignas para evitar o tratamento excessivo.

Carcinoma Folicular

Os carcinomas foliculares representam 5% a 15% dos cânceres primários da tireoide. Eles são mais comuns em mulheres (ocorrendo em uma proporção de 3:1) e manifestam-se em idade mais avançada do que os carcinomas papilares, com uma incidência máxima entre 40 e 60 anos de idade. O carcinoma folicular é mais frequente em áreas com deficiência alimentar de iodo (representando 25%-40% dos cânceres tireoidianos), enquanto sua incidência diminuiu ou permaneceu estável em áreas do mundo com iodo suficiente.

Morfologia

No exame microscópico, a maioria dos carcinomas foliculares é constituída por células uniformes que formam pequenos folículos, reminiscentes da tireoide normal (Fig. 20.16); em outros casos, a diferenciação folicular pode ser menos aparente. Tal como acontece com os adenomas foliculares, podem ser observadas variantes de células de Hürthle dos carcinomas foliculares. Os carcinomas foliculares podem ser amplamente invasivos, infiltrando o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

parênquima da tireoide e os tecidos moles extratireoidianos, ou minimamente invasivos. Estes últimos são lesões claramente demarcadas, que podem ser impossíveis de serem distinguidas dos adenomas foliculares no exame macroscópico. **A distinção entre adenoma e carcinoma folicular requer extensa amostragem histológica da interface tumor-cápsula-tireoide, para excluir a invasão capsular e/ou vascular** (Fig. 20.17). Conforme discutido anteriormente, as lesões foliculares invasivas em que as características nucleares são típicas dos carcinomas papilares são consideradas variantes foliculares dos cânceres papilares.

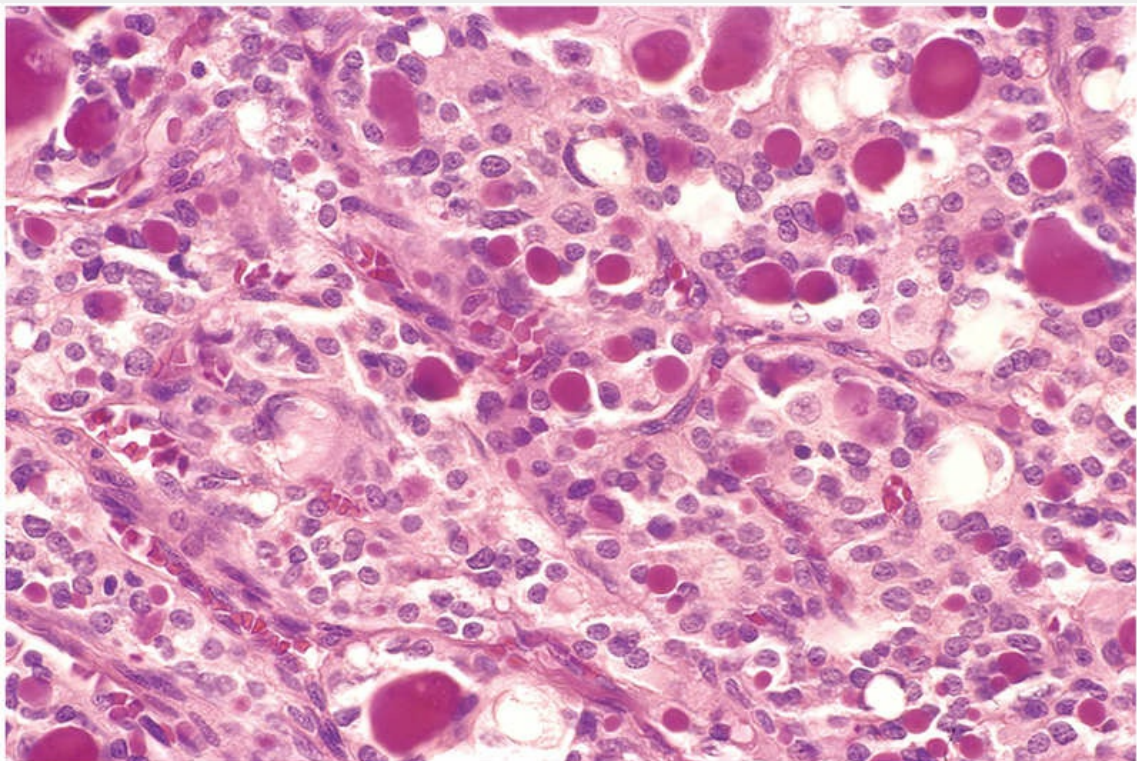



FIGURA 20.16 Carcinoma folicular da tireoide. Alguns dos lúmens glandulares contêm coloides reconhecíveis.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

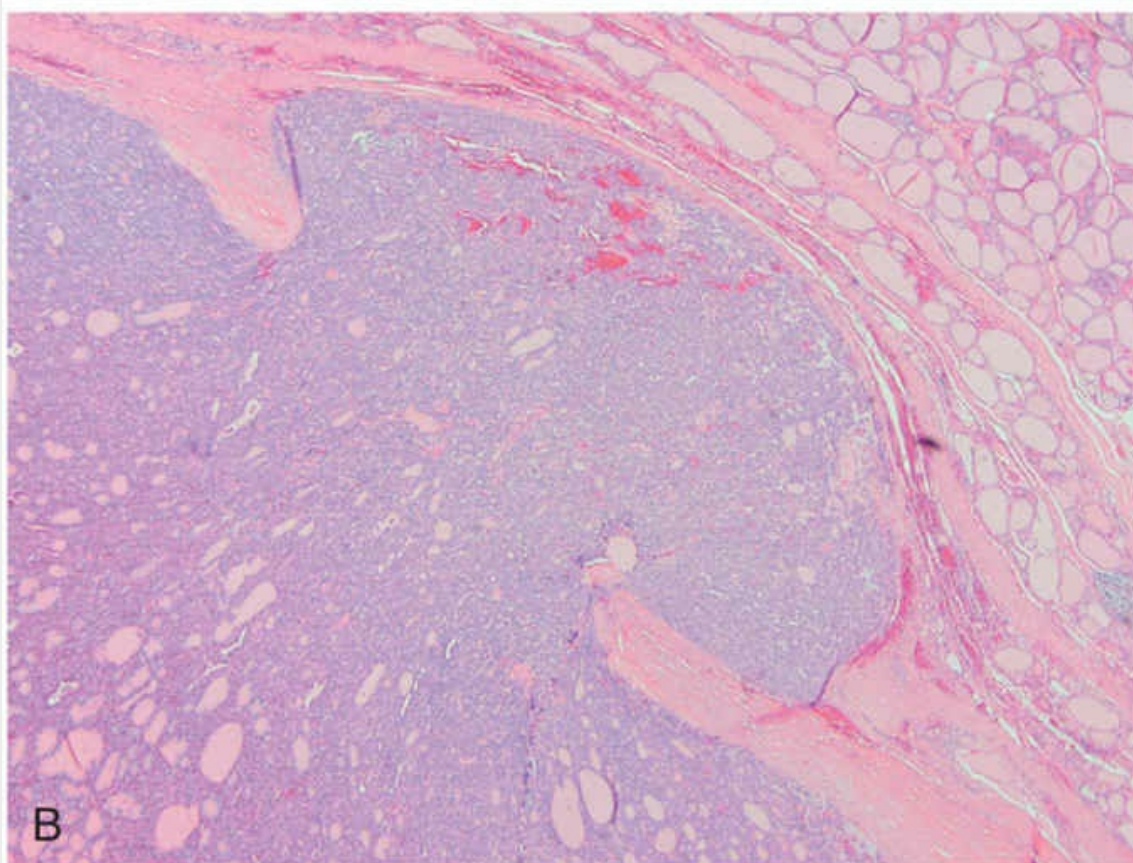
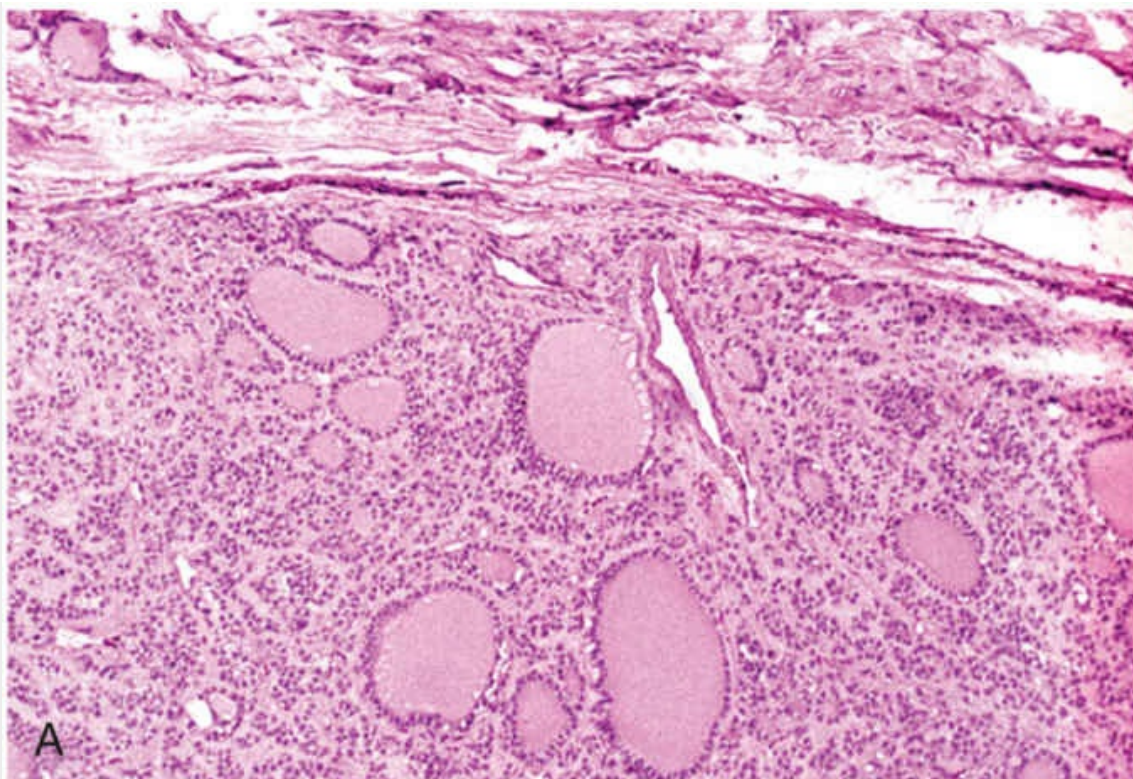



FIGURA 20.17 Invasão capsular em carcinoma folicular. A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

avaliação da integridade da cápsula é fundamental na distinção entre adenomas foliculares e carcinomas foliculares. (A) Nos adenomas, uma cápsula fibrosa, geralmente fina, mas às vezes mais proeminente, envolve os folículos neoplásicos e não se observa invasão capsular; o parênquima tireoidiano normal comprimido costuma estar presente externamente à cápsula (*topo*). (B) Em contraposição, os carcinomas foliculares mostram invasão capsular que pode ser mínima, como neste caso, ou generalizada, com extensão para as estruturas locais do pescoço.

Características Clínicas

Os carcinomas foliculares se manifestam mais frequentemente como *nódulos solitários e frios da tireoide*. Em casos raros, eles podem ser hiperfuncionantes. Essas neoplasias tendem a sofrer metástase através da circulação sanguínea (*disseminação hematogênica*) para os pulmões, ossos e fígado. Em contraposição aos carcinomas papilares, as metástases nodais regionais são incomuns. Cerca de metade dos pacientes com carcinomas amplamente invasivos sucumbem à doença dentro de 10 anos, enquanto menos de 10% dos pacientes com carcinomas foliculares minimamente invasivos morrem no mesmo intervalo de tempo. Os carcinomas foliculares são tratados com excisão cirúrgica. As metástases bem diferenciadas podem captar iodo radioativo, que pode ser usado para identificar e também realizar a ablação de tais lesões.

Carcinoma Anaplásico

Os carcinomas anaplásicos são tumores indiferenciados do epitélio folicular da tireoide, representando menos de 5% dos tumores tireoidianos. Eles são agressivos, com uma taxa de mortalidade próxima de 100%. Os pacientes com carcinoma anaplásico são mais velhos do que aqueles com outros tipos de câncer de tireoide, com idade média de 65 anos. Aproximadamente um quarto dos pacientes com carcinomas anaplásicos de tireoide tem uma história de carcinoma de tireoide bem diferenciado e outro quarto dos pacientes abriga um tumor bem diferenciado concomitante na amostra ressecada.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Os carcinomas anaplásicos se manifestam como massas volumosas que tipicamente crescem rapidamente para além da cápsula tireoidiana, para estruturas adjacentes do pescoço. No exame microscópico, essas neoplasias são compostas por células altamente anaplásicas, que podem ser grandes e pleomórficas ou fusiformes e, em alguns casos, uma mistura dos dois tipos de células.

Focos de diferenciação papilar ou folicular podem estar presentes em alguns tumores, sugerindo origem de um carcinoma mais bem diferenciado.

Características Clínicas

Os carcinomas anaplásicos crescem desenfreadamente, apesar da terapia. As metástases para locais distantes são comuns, mas na maioria dos casos a morte ocorre em menos de 1 ano como resultado do crescimento local agressivo e do comprometimento das estruturas vitais no pescoço.

Carcinoma Medular

Os carcinomas medulares da tireoide são *tumores neuroendócrinos*, derivados das células parafoliculares, ou células C, da tireoide. Como as células C normais, os carcinomas medulares secretam calcitonina, cuja dosagem desempenha um papel importante no diagnóstico e no seguimento pós-operatório dos pacientes. Em alguns casos, as células tumorais elaboram outros hormônios polipeptídicos, tais como somatostatina, serotonina e peptídeo intestinal vasoativo. Carcinomas medulares surgem *esporadicamente* em cerca de 70% dos casos. Os 30% restantes são *familiares*, ocorrendo no contexto da síndrome da neoplasia endócrina múltipla (MEN) tipo 2A ou 2B, ou de carcinoma medular familiar de tireoide sem síndrome MEN associada, conforme discutido posteriormente. Tanto a forma medular familiar quanto a esporádica estão associadas a mutações condutoras de ganho de função no receptor de tirosina cinase do RET. Carcinomas medulares

******ebook converter DEMO Watermarks*******

esporádicos, bem como os casos familiares sem síndrome MEN associada, ocorrem em adultos, com uma incidência máxima na quinta e sexta décadas de vida. Os casos associados à MEN-2A ou MEN-2B, por outro lado, tendem a ocorrer em pacientes mais jovens, incluindo crianças.

Morfologia

Os carcinomas medulares podem surgir como um nódulo solitário ou podem se manifestar como lesões múltiplas envolvendo ambos os lóbulos da tireoide. A **multicentricidade** é particularmente comum em casos familiares. As lesões maiores muitas vezes contêm áreas de necrose e hemorragia, e podem se estender através da cápsula da tireoide. Ao exame microscópico, os carcinomas medulares são compostos por células poligonais fusiformes, que podem formar ninhos, trabéculas e até mesmo folículos. Os **depósitos amiloides**, derivados de moléculas de calcitonina alteradas, estão presentes no estroma adjacente em muitos casos (Fig. 20.18) e são uma característica distintiva. A calcitonina é prontamente demonstrável tanto no citoplasma das células tumorais quanto no amiloide estromal por meio de métodos imuno-histoquímicos. Uma das características típicas dos carcinomas medulares familiares é a presença de **hiperplasia multicêntrica de células C** no parênquima tireoidiano circundante, um traço que geralmente está ausente nas lesões esporádicas. Acredita-se que os focos de hiperplasia de células C representem as lesões precursoras a partir das quais os carcinomas medulares surgem.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

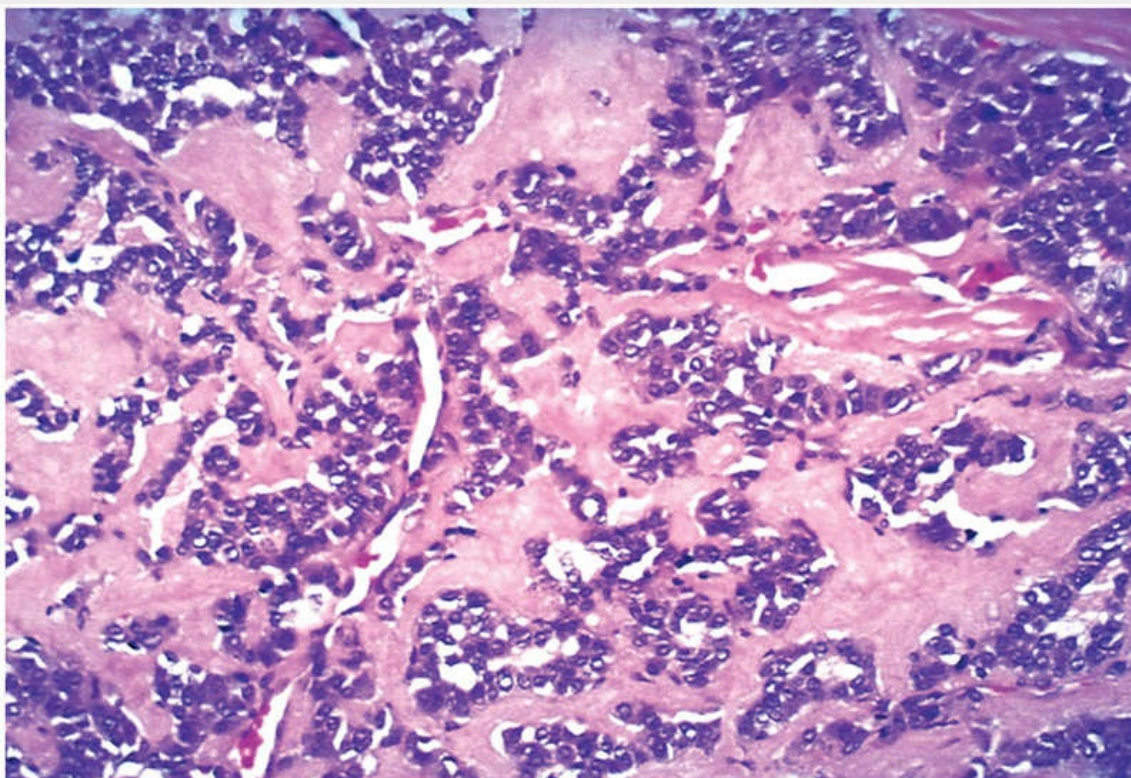



FIGURA 20.18 Carcinoma medular da tireoide. Estes tumores normalmente contêm amiloide, visível aqui como material extracelular homogêneo, derivado de moléculas de calcitonina secretadas pelas células neoplásicas.

Características Clínicas

Em casos esporádicos, o carcinoma medular se manifesta com maior frequência como uma massa no pescoço, às vezes associada a efeitos de compressão, como disfagia ou rouquidão. Em alguns casos, as manifestações iniciais são causadas pela secreção de um hormônio peptídico (p. ex., diarreia causada pela secreção de peptídeo intestinal vasoativo). O rastreio dos parentes do paciente para níveis elevados de calcitonina ou mutações em *RET* permite a detecção precoce de tumores nos casos familiares. Conforme discutido posteriormente, aconselha-se a todos os membros de famílias MEN-2 portadoras de mutações em *RET* tireoidectomias profiláticas prevenir o desenvolvimento de carcinomas medulares; com frequência, o único achado histológico na tireoide ressecada desses portadores

******ebook converter DEMO Watermarks*******

assintomáticos é a presença de hiperplasia de células C ou *carcinomas micromedulares* pequenos (<1 cm).

Resumo

Neoplasias da tireoide

- A maioria das neoplasias tireoidianas se manifesta como *nódulos solitários da tireoide*, mas apenas 1% de todos os nódulos tireoidianos são neoplásicos.
- Os *adenomas foliculares* são as neoplasias benignas mais comuns, enquanto o carcinoma papilar é a neoplasia maligna mais comum.
- Várias vias genéticas estão envolvidas na *carcinogênese da tireoide*. Algumas das mutações condutoras que são bastante exclusivas dos cânceres de tireoide incluem a fusão *PAX8/PPARG* (no carcinoma folicular), rearranjos cromossômicos envolvendo o oncogene *RET* (nos cânceres papilares) e mutações de *RET* (nos carcinomas medulares).
- Os *adenomas e carcinomas foliculares* são compostos por células epiteliais foliculares bem diferenciadas; estes últimos distinguem-se pela presença de invasão capsular e/ou vascular.
- Os *carcinomas papilares* são reconhecidos por características nucleares (núcleos em vidro fosco, pseudoinclusões), mesmo na ausência de papilas. Essas neoplasias tipicamente sofrem metástase por via linfática, mas o prognóstico é excelente.
- Acredita-se que os *carcinomas anaplásicos* surjam por progressão de neoplasias mais diferenciadas. Eles são cânceres altamente agressivos e uniformemente letais.
- Os *cânceres medulares* são neoplasias não epiteliais que se originam de células C parafoliculares e podem ocorrer em contextos esporádicos (70%) ou familiares (30%). A multicentricidade e a hiperplasia de células C são características

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dos casos familiares. Os depósitos amiloides são um achado histológico característico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Glândulas Paratireoides

As glândulas paratireoides derivam-se, durante o desenvolvimento, das bolsas faríngeas que também dão origem ao timo. Elas estão mais comumente localizadas em estreita proximidade com os polos superior e inferior de cada lobo da tireoide, mas podem ser encontradas em qualquer lugar ao longo da via de descida das bolsas faríngeas, incluindo a bainha carotídea, o timo e em outros lugares no mediastino anterior. A maior parte da glândula é composta por *células principais* que possuem grânulos secretores contendo *hormônio paratireoidiano (PTH)*. *Células oxifílicas* são encontradas em toda a paratireoide normal, isoladamente ou em pequenos agrupamentos. Elas são ligeiramente maiores que as células principais, têm citoplasma acidófilo e estão repletas de mitocôndrias.

As glândulas paratireoides são reguladoras fundamentais da homeostase do cálcio. A atividade das glândulas paratireoides é controlada pelo nível de cálcio livre (ionizado) no sangue, e não por hormônios tróficos secretados pelo hipotálamo e hipófise. Normalmente, níveis reduzidos de cálcio livre estimulam a síntese e a secreção de PTH, tendo os seguintes efeitos sobre os tecidos-alvo, os rins e os ossos:

- Aumento da reabsorção tubular renal de cálcio.
- Aumento da excreção urinária de fosfato, reduzindo, assim, os níveis séricos de fosfato (uma vez que o fosfato se liga ao cálcio ionizado).
- Aumento da conversão de vitamina D em sua forma di-hidroxi ativa nos rins, o que, por sua vez, aumenta a absorção gastrointestinal de cálcio.
- Intensifica a atividade osteoclástica (isto é, reabsorção óssea, liberando, assim, cálcio ionizado), mediada indiretamente pela promoção da diferenciação de células progenitoras de osteoclastos em osteoclastos maduros.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O resultado final dessas atividades é um aumento no nível de cálcio livre no sangue, que inibe a secreção de PTH pelas células principais. As anormalidades das paratireoides incluem hiperfunção e hipofunção. *Os tumores das glândulas paratireoides, ao contrário dos tumores da tireoide, costumam chamar atenção devido à secreção excessiva de PTH, e não por efeitos de massa.*

Hiperparatireoidismo

O hiperparatireoidismo ocorre em duas formas principais, *primária* e *secundária* e, menos comumente, como hiperparatireoidismo *terciário*. A primeira condição representa uma superprodução autônoma e espontânea de PTH, enquanto as duas últimas condições normalmente ocorrem como fenômenos secundários em pacientes com insuficiência renal crônica.

Hiperparatireoidismo Primário

O hiperparatireoidismo primário é um distúrbio endócrino comum e uma causa importante de hipercalcemia. Houve um aumento acentuado na detecção de casos na segunda metade do século XX, principalmente devido à realização rotineira dos testes de cálcio sérico em pacientes hospitalizados. A frequência de ocorrência das várias lesões paratireoides subjacentes ao hiperparatireoidismo primário é a seguinte:

- Adenoma – 85%-95%
- Hiperplasia primária (difusa ou nodular) – 5%-10%
- Carcinoma de paratireoide – 1%

Patogenia

Anormalidades em dois genes estão comumente associadas aos tumores paratireoidianos:

- *Rearranjos no gene ciclina D1*. A ciclina D1 é um regulador

******ebook converter DEMO Watermarks*******

positivo do ciclo celular. Uma inversão no cromossomo 11 reposiciona o gene da *ciclina D1* (normalmente em 11q), de modo que ele fique em posição adjacente a elementos genômicos que regulam o gene *PTH* (11p). Esses elementos levam à expressão anormal da ciclina D1 em células produtoras de PTH, levando a uma maior proliferação dessas células. Entre 10% e 20% dos adenomas possuem esse defeito genético adquirido. A ciclina D1 é superexpressa em aproximadamente 40% dos adenomas paratireoidianos, indicando a existência de mecanismos adicionais que levam à sua desregulação.

- *Mutações em MEN1*. Aproximadamente 20% a 30% dos tumores esporádicos da paratireoide apresentam mutações em ambas as cópias do gene supressor tumoral *MEN1* (detalhes a seguir). O espectro de mutações em *MEN1* nos tumores esporádicos é praticamente idêntico ao dos adenomas familiares da paratireoide.

Morfologia

As alterações morfológicas no hiperparatireoidismo primário incluem aquelas nas glândulas paratireoides e outros órgãos afetados pela hipercalcemia. Em 75% a 80% dos casos, uma das glândulas paratireoides abriga um **adenoma** solitário. O típico adenoma paratireoidiano é um nódulo bem circunscrito, macio e amarronzado, revestido por uma cápsula delicada. **Por definição, os adenomas paratireoidianos estão confinados a uma única glândula** (Fig. 20.19). As outras glândulas apresentam-se com tamanho normal ou um pouco contraídas, como resultado da inibição retroativa (por *feedback*) pelo cálcio sérico elevado. A maioria dos adenomas paratireoidianos pesa entre 0,5 e 5,0 g. No exame microscópico, os adenomas paratireoidianos são compostos, predominantemente, por células principais (Fig. 20.20). Um halo de tecido paratireoidiano não neoplásico comprimido, geralmente separado por uma cápsula fibrosa, costuma estar visível na borda

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do adenoma. As células principais do adenoma são maiores e apresentam maior variabilidade do tamanho nuclear do que as células principais normais. Com frequência observam-se células com núcleos bizarros e pleomórficos dentro de adenomas (a chamada "**atipia endócrina**"); estas não devem ser tomadas como sinal de malignidade. As figuras mitóticas são raras. Em contraste com o parênquima paratireoidiano normal, o tecido adiposo é imperceptível nos adenomas.

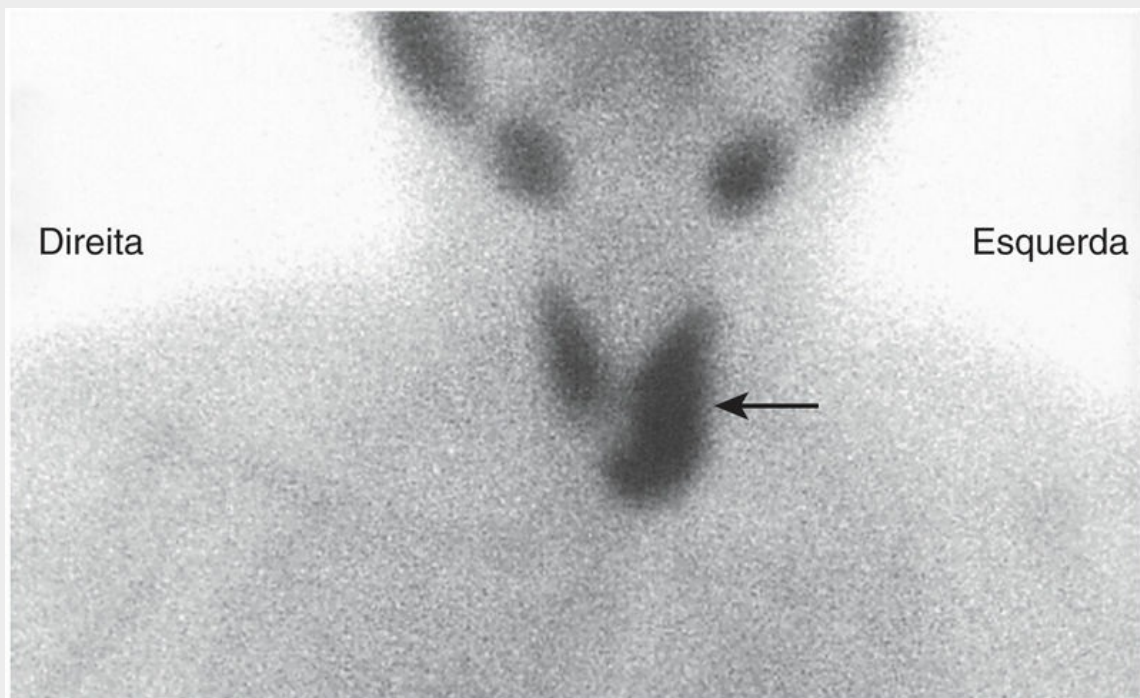



FIGURA 20.19 Cintilografia com radionuclídeo tecnécio-99 mostra uma área de maior captação correspondente à glândula paratireoide inferior esquerda (*seta*). Isso comprovou tratar-se de um adenoma da paratireoide. A cintilografia pré-operatória é útil na localização e distinção entre adenomas e hiperplasia da paratireoide, em que mais de uma glândula exibirá aumento na captação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

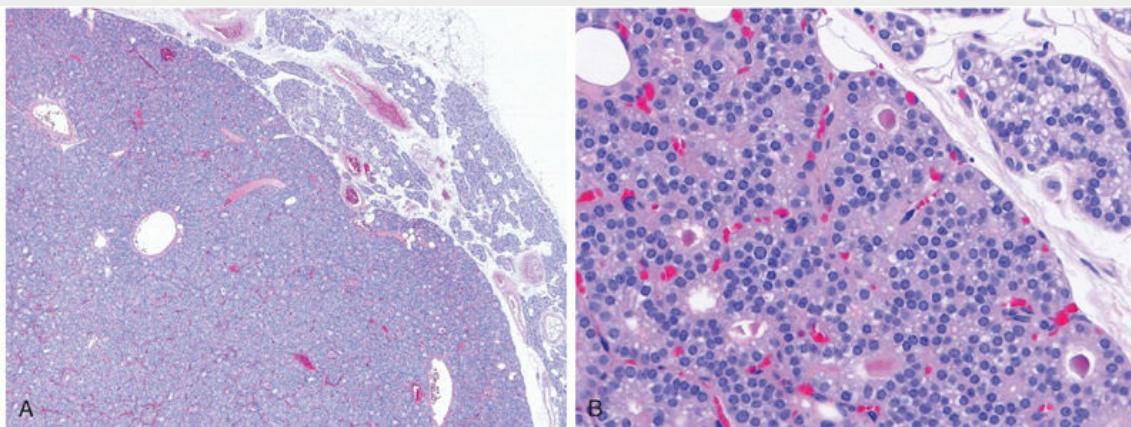



FIGURA 20.20 Células principais do adenoma da paratireoide. (A) Nesta imagem de pequeno aumento, um único adenoma hipercelular é delineado a partir da glândula normocelular residual no canto superior direito. (B) O detalhe, em grande aumento, mostra variação mínima no tamanho nuclear e ocasional formação de folículos. (Cortesia do Dr. Nicole Cipriani, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

A hiperplasia da paratireoide é, tipicamente, um processo multiglandular. Em alguns casos, no entanto, o aumento pode ser macroscopicamente aparente em apenas uma ou duas glândulas, o que complica a distinção entre hiperplasia e adenoma. Do ponto de vista microscópico, o padrão mais comumente observado é o da hiperplasia de células principais, que pode envolver as glândulas em um padrão difuso ou multinodular. Menos comumente, as células constituintes contêm citoplasma claro abundante como consequência do acúmulo de glicogênio – uma condição denominada hiperplasia de células claras. Como no caso de adenomas, a gordura estromal é imperceptível nos focos de hiperplasia.

Os **carcinomas paratireoidianos** podem ser lesões circunscritas que são difíceis de serem distinguidas dos adenomas, ou podem ser neoplasias claramente invasivas. Estes tumores aumentam a glândula paratireoide e consistem em massas branco- acinzentadas e irregulares, que às vezes excedem 10 g em peso. As células geralmente são uniformes e se assemelham a células paratireoidianas normais. Elas estão dispostas em padrões nodulares ou trabeculares. A massa tumoral costuma estar cercada

******ebook converter DEMO Watermarks*******

por uma cápsula fibrosa e densa. Existe um consenso geral de que o **diagnóstico de carcinoma com base em detalhes citológicos não é confiável; a invasão de tecidos circundantes e a metástase são os únicos critérios definitivos.** A recorrência local ocorre em um terço dos casos, e uma disseminação mais distante ocorre em outro terço.

Alterações morfológicas em outros órgãos:

- As **alterações esqueléticas** incluem aumento da atividade osteoclástica, o que resulta na erosão da matriz óssea e na mobilização de sais de cálcio, particularmente nas metáfises de ossos tubulares longos. A reabsorção óssea é acompanhada por aumento da atividade osteoblástica e pela formação de novas trabéculas ósseas. Em casos mais graves, o córtex está visivelmente mais fino e a medula óssea contém quantidades aumentadas de tecido fibroso acompanhado de focos de hemorragia e cistos (**osteíte fibrosa cística**) (Cap. 21). Agregados de osteoclastos, células gigantes reativas e detritos hemorrágicos ocasionalmente formam massas que podem ser confundidas com neoplasias (**tumor marrom** do hiperparatireoidismo).
- **Alterações renais**. A hipercalcemia induzida pela PTH favorece a formação de cálculos do trato urinário (**nefrolitíase**), bem como a calcificação do interstício e dos túbulos renais (nefrocalcinose).
- A **calcificação metastática**, secundária à hipercalcemia, também pode ser observada em outros locais, incluindo estômago, pulmões, miocárdio e vasos sanguíneos.

Características Clínicas

O hiperparatireoidismo primário geralmente é uma doença de adultos e é muito mais comum nas mulheres do que nos homens (proporção por gênero de quase 4:1). *A manifestação mais comum do hiperparatireoidismo primário é o aumento do cálcio ionizado no soro*. De

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fato, o hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de *hipercalcemia clinicamente silenciosa*. Outras condições também podem produzir hipercalcemia (Tabela 20.4). A causa mais comum de hipercalcemia clinicamente aparente em adultos é o câncer, que pode causar hipercalcemia por meio de uma variedade de mecanismos, incluindo secreção de polipeptídeos semelhantes ao PTH e metástases ósseas osteolíticas (Cap. 6). O prognóstico para pacientes com hipercalcemia associada à malignidade é desfavorável, pois ela geralmente ocorre em pacientes com câncer avançado. Em indivíduos com hipercalcemia causada por hiperfunção paratireoidiana, o PTH sérico encontra-se inadequadamente elevado, enquanto o PTH sérico está baixo a indetectável naqueles com hipercalcemia causada por doenças não paratireoidianas, incluindo a malignidade. Outras alterações laboratoriais referentes ao excesso de PTH incluem hipofosfatemia e aumento na excreção urinária de cálcio e fosfato.

Tabela 20.4

Causas da Hipercalcemia

PTH Elevado	PTH Reduzido
Hiperparatireoidismo Primário (adenoma > hiperplasia)[*] Secundário[†] Terciário[†] Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Hipercalcemia da malignidade Metástases osteolíticas Mediada pela PTH-rP Toxicidade pela vitamina D Imobilização Fármacos (diuréticos tiazídicos) Doenças granulomatosas (sarcoidose)

PTH, hormônio da paratireoide; *PTH-rP*, proteína relacionada com o PTH.

[*] O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia em geral.

[†] O hiperparatireoidismo secundário e terciário são mais comumente associados à insuficiência renal progressiva.

O hiperparatireoidismo primário tradicionalmente tem sido associado a uma constelação de sintomas que incluem *dores ósseas, cálculos renais, borborigmos abdominais e queixas psíquicas*. A dor, decorrente de fraturas dos ossos enfraquecidos pela osteoporose ou osteíte fibrosa cística e resultante dos cálculos renais, com uropatia obstrutiva, costumava ser uma manifestação proeminente de hiperparatireoidismo primário. Como o cálcio sérico agora é avaliado

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de forma rotineira na maioria dos pacientes que precisam de exames de sangue para condições não relacionadas, o hiperparatireoidismo geralmente é detectado no início de seu curso. Assim, muitas das manifestações clínicas clássicas, particularmente aquelas atribuíveis a doenças ósseas e renais, são vistas com menos frequência. Entre os sinais e sintomas adicionais que podem ser encontrados em alguns casos estão os seguintes:

- *Distúrbios gastrointestinais*, incluindo constipação, náuseas, úlceras pépticas, pancreatite e cálculos biliares.
- *Alterações do sistema nervoso central*, incluindo depressão, letargia e convulsões.
- *Anormalidades neuromusculares*, incluindo fraqueza e hipotonia.
- *Poliúria* e polidipsia secundária.

Embora algumas dessas alterações (p. ex., poliúria e fraqueza muscular) estejam claramente relacionadas com a hipercalcemia, a fisiopatologia de muitas outras manifestações da doença permanece pouco compreendida.

Hiperparatireoidismo Secundário

O hiperparatireoidismo secundário é causado por diminuição crônica dos níveis séricos de cálcio, na maioria das vezes como resultado de insuficiência renal, levando a hiperatividade compensatória das paratireoides. Os mecanismos pelos quais a insuficiência renal crônica induz ao hiperparatireoidismo secundário são complexos e ainda não foram totalmente compreendidos. A insuficiência renal crônica está associada à diminuição da excreção de fosfato que, por sua vez, resulta em hiperfosfatemia. Os níveis elevados de fosfato sérico deprimem diretamente os níveis séricos de cálcio. Além disso, a perda da atividade da α_1-hidroxilase renal, que é necessária para a síntese da forma ativa de vitamina D, reduz a absorção intestinal de cálcio (Cap. 8). Essas alterações causam hipocalcemia crônica, que estimula a atividade das glândulas paratireoides.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

As glândulas paratireoides no hiperparatireoidismo secundário são hiperplásicas. Como na hiperplasia primária, o grau de aumento glandular não é necessariamente simétrico. No exame microscópico, as glândulas hiperplásicas contêm um número crescente de células principais, ou células com citoplasma mais abundante e claro (**células claras**), em uma distribuição difusa ou multinodular. As células adiposas estão diminuídas em número. **Alterações ósseas** semelhantes às observadas no hiperparatireoidismo primário também podem estar presentes. A **calcificação metastática** pode ser vista em muitos tecidos.

Características Clínicas

As manifestações clínicas do hiperparatireoidismo secundário geralmente são dominadas por aquelas relacionadas com a insuficiência renal crônica. As anormalidades ósseas (*osteodistrofia renal*) e outras alterações associadas ao excesso de PTH são, em geral, menos graves do que as observadas no hiperparatireoidismo primário. O cálcio sérico permanece quase normal porque o aumento compensatório nos níveis de PTH mantém o cálcio sérico. A calcificação metastática dos vasos sanguíneos (secundária à hiperfosfatemia) ocasionalmente pode resultar em dano isquêmico significativo à pele e outros órgãos – um processo denominado *calcifilaxia*. Em uma minoria de pacientes, a atividade paratireoidiana pode tornar-se autônoma e excessiva, com hipercalcemia resultante – um processo por vezes denominado *hiperparatireoidismo terciário*. A paratireoidectomia pode ser necessária para controlar o hiperparatireoidismo nesses pacientes.

Resumo

Hiperparatroidismo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia assintomática. • Na maioria dos casos, o hiperparatireoidismo primário é causado por um adenoma paratireoidiano esporádico e, menos comumente, pela hiperplasia da paratireoide.
- Os adenomas paratireoidianos são solitários, enquanto a hiperplasia tipicamente é um processo multiglandular.
- As manifestações esqueléticas do hiperparatireoidismo incluem reabsorção óssea, *osteíte fibrosa cística* e *tumores marrons*. As alterações renais incluem nefrolitíase (cálculos) e nefrocalcinose.
- A maioria dos casos de hiperparatireoidismo é clinicamente silenciosa devido à detecção precoce da hipercalcemia durante o exame de sangue de rotina.
- O hiperparatireoidismo secundário é causado por insuficiência renal, que reduz os níveis séricos de cálcio, resultando em hiperplasia reativa das glândulas paratireoides.
- As malignidades são a causa mais importante de hipercalcemia sintomática, que resulta de metástases osteolíticas ou liberação de proteína relacionada com o PTH por tumores não paratireoidianos.

Hipoparatireoidismo

O hipoparatireoidismo é muito menos comum que o hiperparatireoidismo. As principais causas de hipoparatireoidismo incluem as seguintes:

- *Ablação cirúrgica*. A causa mais comum é a remoção inadvertida das paratireoides durante a tireoidectomia ou outras dissecações cirúrgicas no pescoço.
- *Ausência congênita*. Ocorre em conjunto com a aplasia tímica (síndrome de Di George) e defeitos cardíacos, secundária a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

deleções no cromossomo 22q11.2 (Cap. 7).

- *Hipoparatireoidismo autoimune*. Esta é uma síndrome de deficiência poliglandular hereditária decorrente de autoanticorpos para múltiplos órgãos endócrinos (paratireoide, tireoide, suprarrenais e pâncreas). Esta condição é causada por mutações no gene *regulador autoimune (AIRE)* e é discutida de forma mais detalhada mais tarde, no contexto da adrenalite autoimune.

As principais manifestações clínicas do hipoparatireoidismo são secundárias à hipocalcemia. Os casos agudos (como pode ocorrer após a ablação cirúrgica) manifestam-se como *aumento da irritabilidade neuromuscular* (formigamento, espasmos musculares, contraturas faciais e espasmo carpopedal sustentado ou tetania), *arritmias cardíacas* e, ocasionalmente, *aumento da pressão intracraniana* e *convulsões*. As manifestações de hipoparatiroidismo crônico incluem cataratas, calcificação dos gânglios basais cerebrais e anormalidades dentárias.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pâncreas Endócrino

O pâncreas endócrino consiste nas ilhotas de Langerhans, que contêm quatro células principais – células beta, alfa, delta e PP (polipeptídeo pancreático). *A célula beta produz insulina*, que regula a utilização de glicose nos tecidos e reduz os níveis de glicose no sangue, como será detalhado na discussão sobre diabetes; *a célula alfa secreta o glucagon*, que eleva os níveis de glicose através da sua atividade glicogenolítica no fígado; *as células delta secretam a somatostatina*, que suprime a liberação de insulina e de glucagon; e *as células PP secretam o polipeptídeo pancreático*, que exerce vários efeitos gastrointestinais, como estimulação da secreção de enzimas gástricas e intestinais e inibição da motilidade intestinal. A doença mais importante do pâncreas endócrino é o diabetes melito, causada por produção ou ação deficiente de insulina.

Diabetes Melito

O diabetes melito é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia. A hiperglicemia no diabetes (no linguajar comum, o sufixo “melito” geralmente não costuma ser utilizado) resulta de defeitos na secreção da insulina, na ação da insulina ou, mais comumente, ambas. A hiperglicemia crônica e as consequentes anormalidades metabólicas do diabetes são frequentemente associadas a danos secundários em múltiplos sistemas de órgãos, especialmente rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos. **Nos Estados Unidos, o diabetes é a principal causa de doença renal em estágio terminal, cegueira com início na idade adulta e amputações não traumáticas da extremidade inferior resultantes de aterosclerose das artérias.**

De acordo com a American Diabetes Association, o diabetes afeta mais de 29 milhões de crianças e adultos, ou 9,3% da população nos Estados Unidos, sendo que quase um terço destes atualmente desconhece que têm hiperglicemia. Aproximadamente 1,4 milhão de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

novos casos de diabetes são diagnosticados todos os anos nos Estados Unidos, e existe uma grande variabilidade na prevalência entre diferentes grupos étnicos. Por exemplo, a prevalência de diabetes em indígenas americanos/ nativos do Alaska é quase o dobro da dos caucasianos. Os estilos de vida cada vez mais sedentários e os hábitos alimentares inadequados contribuíram para o aumento do diabetes e da obesidade, o que alguns denominaram *epidemia de diabesidade*. Uma quantidade impressionante de 86 milhões de adultos nos Estados Unidos tem *pré-diabetes*, que é definido como *açúcar elevado no sangue que não atinge o critério aceito para um diagnóstico completo de diabetes* (discutido a seguir); os indivíduos com pré-diabetes têm um elevado risco de desenvolvimento de diabetes franco.

Diagnóstico

A glicemia geralmente é mantida em um intervalo muito rigoroso, geralmente de 70 a 120 mg/dL. De acordo com a American Diabetes Association (ADA) e a Organização Mundial de Saúde (OMS), **os critérios diagnósticos para diabetes incluem**:

1. Glicemia de jejum ≥ a 126 mg/dL e/ou
2. Glicemia casual ≥ a 200 mg/dL (em um paciente com sinais hiperglicêmicos clássicos, discutidos mais tarde) e/ou
3. Glicemia de 2 horas ≥ a 200 mg/dL após a realização de um teste oral de tolerância à glicose com uma sobrecarga de 75g e/ou
4. Nível de hemoglobina glicada (HbA1C) maior ou igual a 6,5% (a hemoglobina glicada é discutida com mais detalhes sob complicações crônicas do diabetes).

Todos os testes, exceto o teste de glicemia casual em um paciente com sinais hiperglicêmicos clássicos, precisam ser repetidos e confirmados em outro dia. Vale destacar que muitas condições agudas associadas ao estresse, como infecções graves, queimaduras ou trauma, podem levar à hiperglicemia transitória devido à secreção de hormônios como catecolaminas e cortisol que se opõem aos efeitos da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

insulina. O diagnóstico de diabetes requer persistência da hiperglicemia após a resolução da doença aguda.

A tolerância alterada à glicose (pré-diabetes) é definida como:

1. Glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL ("glicemia de jejum alterada") e/ou
2. Glicemia plasmática de 2 horas entre 140 e 199 mg/dL após um teste de tolerância oral à glicose e/ou
3. Nível de hemoglobina glicada (HbA1C) entre 5,7% e 6,4%.

Até um quarto dos indivíduos com tolerância alterada à glicose desenvolverão diabetes manifesta nos próximos 5 anos, com fatores de risco adicionais, como obesidade e história familiar, aumentando esse risco. Além disso, indivíduos com pré-diabetes apresentam alto risco de doença cardiovascular.

Classificação

Embora todas as formas de diabetes compartilhem a hiperglicemia como característica comum, as causas subjacentes da hiperglicemia variam amplamente. Esquemas anteriores de classificação de diabetes baseavam-se na idade no início da doença ou no modo de terapia; em contraposição, a classificação etiológica atual reflete uma maior compreensão acerca da patogenia de cada variante (Tabela 20.5). *A grande maioria dos casos de diabetes se enquadra em uma de duas grandes classes*:

- *O diabetes tipo 1 é uma doença autoimune caracterizada por destruição de células β pancreáticas e uma deficiência absoluta de insulina.* Ele representa cerca de 5% a 10% de todos os casos e é o subtipo mais comum diagnosticado em pacientes com menos de 20 anos de idade.
- *O diabetes tipo 2 é causado por uma combinação de resistência periférica à ação da insulina e uma resposta secretória inadequada pelas células β pancreáticas ("deficiência relativa de insulina").* Aproximadamente 90% a 95% dos pacientes diabéticos têm

******ebook converter DEMO Watermarks*******

diabetes tipo 2, e muitos deles estão acima do peso. Embora classicamente seja considerada de "início na idade adulta", a prevalência do diabetes tipo 2 em crianças e adolescentes está aumentando em um ritmo alarmante devido às taxas crescentes de obesidade nessas faixas etárias.

Tabela 20.5

Classificação Simplificada do Diabetes

1. *Diabetes Tipo 1*
   Destruição das células beta, geralmente levando a deficiência absoluta de insulina
2. *Diabetes Tipo 2*
   Combinação entre resistência à insulina e disfunção das células beta
3. *Defeitos Genéticos da Função das Células Betas*
   Diabetes da maturidade de início no jovem (MODY) (detalhado no texto)
   Mutações no gene da insulina
4. *Defeitos Genéticos na Ação da Insulina*
   Mutações no receptor de insulina
5. *Defeitos Pancreáticos Exócrinos*
   Pancreatite crônica
   Pancreatectomia
   Fibrose cística
   Hemocromatose
6. *Endocrinopatias*
   Excesso de hormônio do crescimento (acromegalia)
   Síndrome de Cushing
   Hipertireoidismo
   Feocromocitoma
7. *Infecções*
   Infecção por citomegalovírus
   Infecção pelo vírus Coxsackie B
   Rubéola congênita
8. *Fármacos*
   Glicocorticoides
   Hormônio da tireoide
   Agonistas β-adrenérgicos
9. *Diabetes Gestacional*
   Diabetes associado à gravidez

Modificado de Diagnosis and classification of diabetes melito (American Diabetes Association). *Diabetes Care* 37:S81-S90; 2014.

Uma variedade de causas monogênicas e secundárias é responsável pelos demais casos (discutidos mais tarde). É importante destacar que, quando combinadas, as formas monogênicas e secundárias de diabetes representam >10% do diabetes (o que, em conjunto, as torna mais comuns do que o diabetes tipo 1). Um ponto importante é que, embora os principais tipos de diabetes surjam por diferentes mecanismos patogênicos, *as complicações de longo prazo nos rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos são as mesmas e são as principais causas de*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

morbidade e morte.

Fisiologia Normal da Insulina e Homeostase da Glicose

Antes de discutir a patogenia dos dois principais tipos de diabetes, revisamos de forma breve a fisiologia normal da insulina e o metabolismo da glicose.

A homeostase normal da glicose é rigorosamente regulada por três processos inter-relacionados: (1) produção de glicose no fígado; (2) captação de glicose e utilização pelos tecidos periféricos, principalmente musculatura estriada esquelética; e (3) as ações da insulina e dos hormônios contrarregulatórios (especialmente o glucagon).

A principal função da insulina é aumentar a taxa de transporte de glicose para certas células do corpo (Fig. 20.21). Estas são as células musculares estriadas (incluindo células miocárdicas) e, em menor grau, adipócitos, representando coletivamente cerca de dois terços do peso corporal total. A captação de glicose em outros tecidos periféricos, principalmente no cérebro, é independente de insulina. Nas células musculares, a glicose é então armazenada como glicogênio ou oxidada para gerar adenosina trifosfato (ATP) e intermediários metabólicos necessários para o crescimento celular. No tecido adiposo, a glicose é metabolizada em lipídeos, que são armazenados como gordura. Além de promover a síntese lipídica (lipogênese), a insulina também inibe a degradação lipídica (lipólise) nos adipócitos. Da mesma forma, a insulina promove a captação de aminoácidos e a síntese proteica enquanto inibe a degradação proteica. Assim, os efeitos metabólicos da insulina podem ser resumidos como anabólicos, com aumento da síntese e redução da degradação de glicogênio, lipídeos e proteínas. Além desses efeitos metabólicos, a insulina tem várias funções mitogênicas, incluindo o início da síntese de DNA em certas células e a estimulação de seu crescimento e diferenciação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

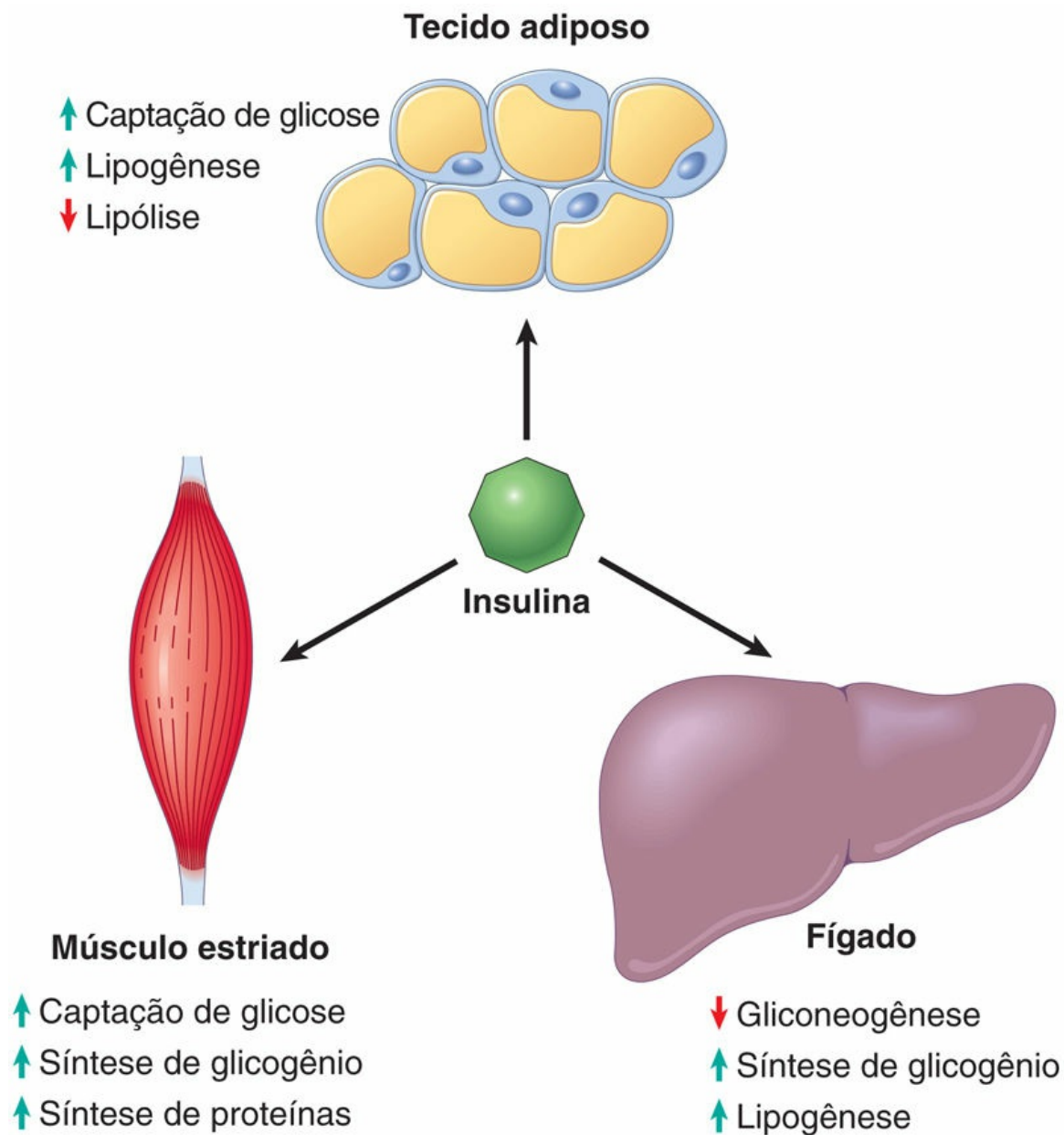



FIGURA 20.21 Ações metabólicas da insulina no músculo estriado, tecido adiposo e fígado.

A insulina reduz a produção de glicose no fígado. A insulina e o glucagon têm efeitos regulatórios opostos sobre a homeostase da glicose. Durante o estado de *jejum*, níveis reduzidos de insulina e níveis elevados de glucagon facilitam a gliconeogênese e a glicogenólise hepáticas (degradação do glicogênio), ao mesmo tempo que reduzem a síntese de glicogênio, evitando, desta forma, a hipoglicemia. Assim, os níveis de glicose plasmática em *jejum* são

******ebook converter DEMO Watermarks*******

determinados principalmente pelo débito hepático de glicose. Após uma refeição, os níveis de insulina aumentam e os níveis de glucagon caem em resposta à grande carga de glicose.

O estímulo mais importante que desencadeia a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas é a própria glicose. A ingestão oral de alimentos leva à secreção de múltiplos hormônios, nomeadamente as incretinas produzidas pelas células nos intestinos. Esses hormônios estimulam a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, e também reduzem a secreção de glucagon e retardam o esvaziamento gástrico, o que promove a saciedade. O efeito da incretina está significativamente embotado em pacientes com diabetes tipo 2, e restaurar a função da incretina pode levar a um controle glicêmico melhorado e à perda de peso (através da restauração da saciedade). Essas observações resultaram no desenvolvimento de novas classes de medicamentos para pacientes com diabetes tipo 2, que mimetizam as incretinas ou aumentam os níveis de incretinas endógenos ao atrasar sua degradação.

Nos tecidos periféricos (músculo esquelético e tecido adiposo), a insulina secretada se liga ao *receptor de insulina*, desencadeando uma série de respostas intracelulares que promovem a captação de glicose e a utilização pós-prandial de glicose, mantendo, assim, a homeostase da glicose. Anormalidades em vários pontos ao longo desta complexa cascata de sinalização, desde a síntese e a liberação da insulina por células beta, até as interações dos receptores de insulina nos tecidos periféricos, podem resultar no fenótipo diabético.

Patogenia do Diabetes Tipo 1

O diabetes tipo 1 é uma doença autoimune em que a destruição das ilhotas é causada principalmente por células efetoras imunológicas que reagem contra antígenos endógenos das células beta. Embora o diabetes tipo 1 seja a forma mais comum de diabetes na infância, é importante lembrar que ele pode apresentar-se a qualquer idade. A maioria dos pacientes com diabetes tipo 1 depende da insulina exógena para sobreviver; sem insulina, eles desenvolvem complicações metabólicas graves, como cetoacidose e coma. Embora o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

início clínico do diabetes tipo 1 seja abrupto, ele resulta de um ataque autoimune crônico contra as células beta que normalmente começa anos antes de a doença se tornar evidente (Fig. 20.22). As manifestações clássicas da doença (como a cetoacidose) ocorrem no final do curso, depois de mais de 90% das células beta terem sido destruídas.

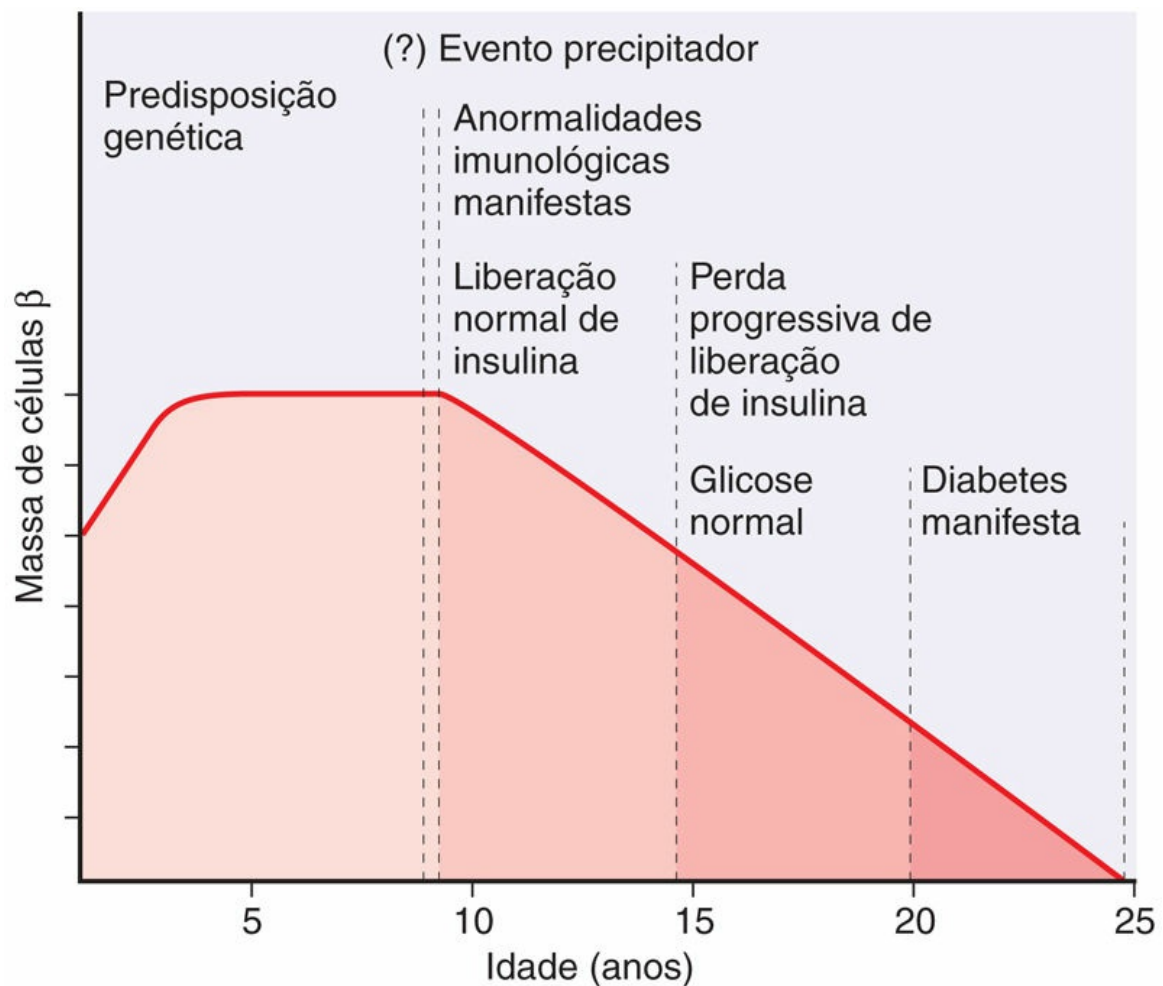



FIGURA 20.22 Estágios no desenvolvimento do diabetes melito tipo 1. As etapas estão listadas da esquerda para a direita e a massa hipotética de células β é indicada em relação à idade. (De Eisenbarth GE: Type 1 diabetes – a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360, 1986.)

Tal como acontece com a maioria das doenças autoimunes, a patogenia do diabetes tipo 1 envolve suscetibilidade genética e fatores

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ambientais. Estudos de associação ampla do genoma identificaram mais de 20 *loci* de suscetibilidade para o diabetes tipo 1. Destes, a associação mais forte é com os genes MHC de classe II (HLA-DR). Entre 90% e 95% dos pacientes brancos com diabetes tipo 1 têm HLA-DR3, ou DR4, ou ambos, ao contrário dos cerca de 40% dos indivíduos normais, e 40% a 50% dos pacientes são heterozigotos DR3/DR4, em comparação com 5% dos indivíduos normais. Vale notar, no entanto, que a maioria dos indivíduos que herdam esses alelos HLA não desenvolve diabetes, indicando que esses genes contribuem para a doença, mas que, por si só, não a causam. Vários genes não HLA também aumentam a suscetibilidade ao diabetes tipo 1, incluindo polimorfismos dentro do gene que codifica a própria insulina, bem como em *CTLA4* e *PTPN22*. Conforme discutido no Capítulo 5, CTLA-4 é um receptor inibitório de células T, e PTPN-22 é uma proteína tirosina fosfatase; acredita-se que ambos inibem as respostas das células T, de modo que se espera que os polimorfismos que interferem em sua atividade funcional estabeleçam as condições para a ativação excessiva das células T. Os polimorfismos no gene da *insulina* podem reduzir sua expressão no timo, reduzindo, assim, a eliminação das células T reativas com essa autoproteína (Cap. 5).

Evidências adicionais sugerem que fatores ambientais, especialmente infecções, estão envolvidos no diabetes tipo 1. Foi proposto que certos vírus (vírus da caxumba, rubéola e coxsackie B, em particular) possam ser desencadeantes, talvez porque alguns antígenos virais se assemelha aos antígenos das células beta, levando a destruição das ilhotas, mas essa ideia não está estabelecida de forma conclusiva. Avanços mais recentes na elucidação de contribuições ambientais para a patogenia do diabetes tipo 1 vieram de estudos do microbioma humano. Estudos em crianças diabéticas mostraram evidências de “disbiose intestinal” (alteração na composição da microbiota comensal usual), com redução na diversidade do microbioma e redução da abundância de certas espécies bacterianas durante a progressão da doença de estágios subclínicos para clínicos. Ainda não está claro se isto é uma causa ou uma consequência da hiperglicemia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A anormalidade imune fundamental no diabetes tipo 1 é uma falha da autotolerância em células T específica para os antígenos das células beta. Esta falha de tolerância pode resultar de alguma combinação entre deleção clonal defeituosa de células T autorreativas no timo e anormalidades de células T reguladoras (Tregs) que normalmente reprimem as respostas das células T efetoras (Cap. 5). Uma consequência da perda de autotolerância é a produção de **autoanticorpos** contra uma variedade de antígenos de células beta, incluindo a insulina e a enzima descarboxilase do ácido glutâmico da célula beta, que são detectados no sangue de 70% a 80% dos pacientes. Nos raros casos em que foram examinadas lesões pancreáticas no início do processo da doença, as ilhotas exibem necrose das células beta e infiltração linfocítica (a chamada "insulite", descrita posteriormente).

Patogenia do Diabetes Tipo 2

O diabetes tipo 2 é uma doença complexa heterogênea e multifatorial que envolve interações entre a genética, fatores de risco ambientais e a inflamação. Ao contrário do diabetes tipo 1, no entanto, não há evidências de uma base autoimune. **Os dois defeitos que caracterizam o diabetes tipo 2 são: (1) diminuição da capacidade dos tecidos periféricos de responderem à insulina (resistência à insulina) e (2) disfunção de células beta que se manifesta como secreção inadequada de insulina diante da resistência à insulina e hiperglicemia** (Fig. 20.23). A resistência à insulina antecede o desenvolvimento da hiperglicemia e, geralmente, está acompanhada por hiperinsulinemia e hiperfunção compensatória das células beta nos estágios iniciais da evolução do diabetes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

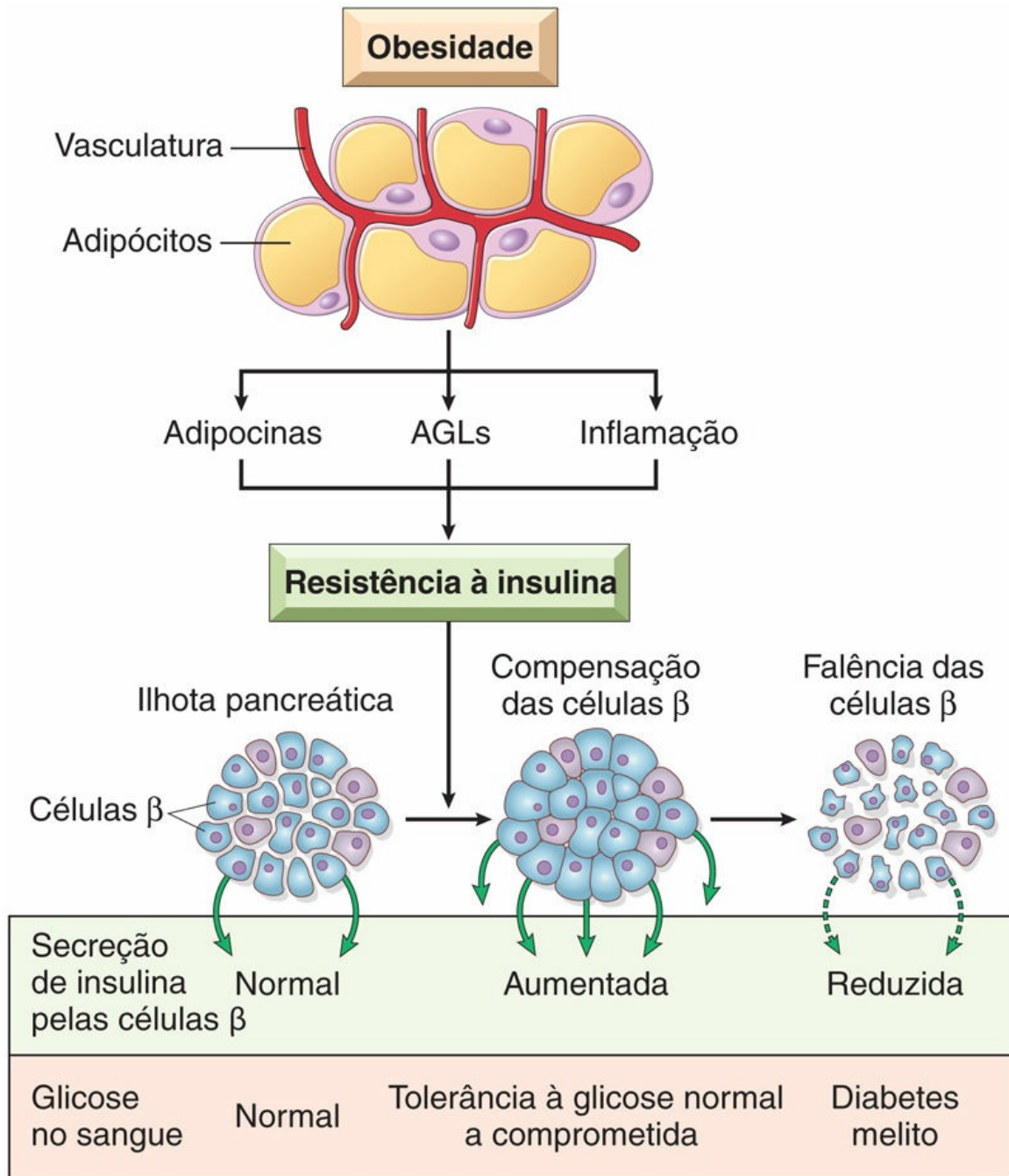



FIGURA 20.23 Desenvolvimento do diabetes tipo 2. A resistência à insulina associada à obesidade é induzida por adipocinas, ácidos graxos livres e inflamação crônica no tecido adiposo. As células β pancreáticas compensam a resistência à insulina por meio da hipersecreção de insulina. No entanto, em algum momento, a compensação das células β é seguida por falência das células β, o que resulta em diabetes. (Reproduzido com permissão de Kasuga M: Insulin resistance and pancreatic β-cell failure. J Clin Invest 116:1756, 2006.)

Os fatores ambientais, como um estilo de vida sedentário e hábitos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

alimentares, desempenham um papel inequívoco, conforme descrito na discussão subsequente sobre a associação com a obesidade. Fatores genéticos também estão envolvidos, conforme evidenciado por uma taxa de concordância de 80% a 90% em gêmeos monozigóticos, que é ainda maior do que no diabetes tipo 1 (aproximadamente 50% de taxas de concordância em gêmeos), sugerindo, talvez, um componente genético ainda maior no diabetes tipo 2. Evidências adicionais para uma base genética surgiram a partir de estudos recentes de associação ampla do genoma em larga escala, que identificaram dezenas de *loci* de suscetibilidade denominados *genes diabetogênicos*. Ao contrário do diabetes tipo 1, no entanto, a doença não está ligada a genes envolvidos na tolerância e regulação imunológica (p. ex., *HLA*, *CTLA4*).

Resistência à Insulina

A resistência à insulina é definida como a incapacidade dos tecidos-alvo em responder normalmente à insulina. O fígado, músculos esqueléticos e tecido adiposo são os principais tecidos onde a resistência à insulina se manifesta da seguinte forma:

- Falha na inibição da produção de glicose endógena (gliconeogênese) no fígado, o que contribui para altos níveis de glicemia em jejum.
- Captação de glicose e síntese de glicogênio anormalmente reduzidos na musculatura esquelética após uma refeição, o que contribui para um elevado nível de glicemia pós-prandial.
- Falha na inibição da lipase hormônio-sensível no tecido adiposo, levando ao excesso de ácidos graxos livres (AGLs) circulantes, o que, como será discutido, exacerba o estado de resistência à insulina.

Obesidade e Resistência à Insulina

Poucos fatores desempenham um papel tão importante no desenvolvimento da resistência à insulina como a obesidade. A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

associação entre obesidade e diabetes tipo 2 foi reconhecida há décadas, sendo a obesidade visceral comum na maioria dos pacientes afetados. A resistência à insulina está presente mesmo com obesidade simples não acompanhada por hiperglicemia, indicando uma anormalidade fundamental da sinalização de insulina em estados de excesso de gordura. O termo *síndrome metabólica* tem sido aplicado a uma constelação de achados dominados pela obesidade visceral, acompanhados de resistência à insulina, intolerância à glicose e fatores de risco cardiovascular como hipertensão e perfis lipídicos anormais. Os indivíduos com síndrome metabólica apresentam alto risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2.

Não é apenas a quantidade absoluta, mas também a distribuição da gordura corporal que tem efeito sobre a sensibilidade à insulina: a obesidade central (gordura abdominal) apresenta maior probabilidade de estar associada à resistência à insulina do que a obesidade periférica (glútea/subcutânea). *A obesidade pode afetar negativamente* a sensibilidade à insulina de várias formas (Fig. 20.23):

- *Excesso de AGLs.* Estudos transversais demonstraram uma correlação inversa entre os AGLs plasmáticos em jejum e sensibilidade à insulina. O nível de triglicerídeos intracelulares frequentemente encontra-se aumentado de forma acentuada nos músculos e no fígado em indivíduos obesos, presumivelmente porque o excesso de AGLs circulante é absorvido por esses órgãos. O tecido adiposo central é mais "lipolítico" do que o tecido adiposo periférico, o que pode explicar as consequências particularmente nocivas do padrão central de distribuição de gordura. Os triglicerídeos intracelulares e os produtos do metabolismo dos ácidos graxos são potentes inibidores da sinalização de insulina e resultam em um estado de resistência à insulina adquirida.
- *Adipocinas*. O tecido adiposo não é meramente um depósito passivo de armazenamento de gordura; ele também é um órgão endócrino que libera hormônios em resposta a mudanças no estado metabólico. Foi identificada uma

******ebook converter DEMO Watermarks*******

variedade de proteínas secretadas na circulação sistêmica pelo tecido adiposo as quais são conhecidas coletivamente como *adipocinas* (ou *citocinas adiposas*). Algumas delas promovem hiperglicemia e outras (como a leptina e a adiponectina) diminuem a glicemia, em parte ao aumentar a sensibilidade à insulina dos tecidos periféricos. Os níveis de adiponectina estão reduzidos na obesidade, contribuindo, assim, para a resistência à insulina.

- *Inflamação*. Ao longo dos últimos anos, a inflamação surgiu como um importante contribuinte para a patogenia do diabetes tipo 2. Sabe-se agora que um meio inflamatório permissivo (mediado por citocinas pró-inflamatórias que são secretadas em resposta a excesso de nutrientes, como AGLs) resulta em resistência periférica à insulina e disfunção de células beta (discutida mais adiante). O excesso de AGLs dentro de macrófagos e células beta pode ativar o *inflamassoma*, um complexo multiproteico citoplasmático que leva à secreção da citocina interleucina (IL-1 β) (Cap. 5). A IL-1 β estimula a secreção de citocinas pró-inflamatórias adicionais por macrófagos, ilhotas e outras células, e a IL-1, bem como outras citocinas, promovem a resistência à insulina nos tecidos periféricos. Assim, o excesso de AGLs pode impedir a sinalização de insulina diretamente, bem como indiretamente através da liberação de citocinas.

Disfunção de Células Beta

Embora a resistência à insulina por si só possa levar a uma tolerância limitada à glicose, **a disfunção das células beta é um componente essencial no desenvolvimento do diabetes manifesto**. A função das células beta realmente aumenta no início do processo da doença na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2, principalmente como uma medida compensatória para combater a resistência à insulina e manter a euglicemia. Com o tempo, no entanto, as células beta tornam-se incapazes de se adaptar às demandas em longo prazo da resistência à insulina periférica e o estado hiperinsulinêmico dá lugar a um estado

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de deficiência relativa de insulina.

Diversos mecanismos foram implicados na disfunção das células beta no diabetes tipo 2, incluindo os seguintes:

- Excesso de ácidos graxos livres que comprometem a função das células beta e atenuam a liberação de insulina (*lipotoxicidade*).
- Hiperglicemia crônica (*glicotoxicidade*).
- O *"efeito incretina" anormal*, que leva à secreção reduzida de hormônios que promovem a liberação de insulina (discutido anteriormente).
- Substituição das ilhotas por substância amiloide, presente em mais de 90% das "ilhotas diabéticas" (Morfologia). Não está claro se o amiloide é uma causa ou efeito do "esgotamento" das células beta.
- Polimorfismos associados a um risco aumentado ao longo da vida para diabetes tipo 2 em genes que controlam a secreção de insulina.

Formas Monogênicas do Diabetes

O diabetes tipo 1 e tipo 2 são geneticamente complexos e, apesar das associações com múltiplos *loci* de suscetibilidade, nenhum defeito genético único (mutação) pode explicar a predisposição a essas doenças. Em contraposição, as formas monogênicas de diabetes (Tabela 20.5) são exemplos incomuns de diabetes que ocorre como resultado de mutações de perda de função dentro de um único gene. As *causas monogênicas do diabetes* incluem defeitos primários na função das células beta e na sinalização do receptor de insulina. O diabetes monogênico pode ser classificado com base na idade de início no *diabetes congênito de início precoce* (manifestado no período neonatal) e *diabetes da maturidade de início no jovem* (MODY), que se desenvolve além do período neonatal, mas geralmente antes dos 25 anos de idade. Algumas das causas subjacentes do diabetes congênito incluem mutações do próprio gene da insulina e mutações no DNA mitocondrial que levam a uma síndrome de diabetes maternalmente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hereditário e surdez bilateral (o padrão materno de hereditariedade é uma condição *sine qua non* das mutações do DNA mitocondrial). Os casos raros de mutações no receptor de insulina que afetam a síntese do receptor, a ligação da insulina ou a transdução do sinal podem causar resistência grave à insulina, acompanhada de hiperinsulinemia (devido à falta de inibição por *feedback*) e diabetes congênita. Em contraposição, o MODY é causado por mutações em genes que codificam fatores que estimulam a função das células beta (Tabela 20.5), e pelo menos superficialmente, tende a se assemelhar ao diabetes tipo 2 usual em muitas das suas características clínicas. Assim, não é surpreendente que o diagnóstico de MODY muitas vezes não seja percebido em indivíduos que possuem uma mutação patogênica subjacente.

Outros Subtipos de Diabetes

Além dos tipos 1 e 2 e das formas monogênicas do diabetes, os outros subtipos amplos incluem diabetes secundário e diabetes induzido pela gravidez ("gestacional"). O diabetes secundário decorrente de endocrinopatias (p. ex., síndrome de Cushing ou excesso de hormônio do crescimento) foi descrito em partes relevantes deste capítulo. Aqui, discutiremos brevemente uma forma de diabetes secundário decorrente de uma variedade de doenças pancreáticas exócrinas crônicas (diabetes "pancreatogênica") e o importante subtipo conhecido como diabetes gestacional.

- *Diabetes gestacional*. Aproximadamente 5% das gestações que ocorrem nos Estados Unidos são complicadas pela hiperglicemia. A gravidez é um estado "diabetogênico", no qual o ambiente hormonal predominante favorece o estado de resistência à insulina. Em algumas mulheres grávidas euglicêmicas isso pode dar origem ao diabetes gestacional. As mulheres com diabetes pré-gestacional (onde a hiperglicemia já está presente no período periconcepcional) apresentam um risco aumentado de morte fetal e malformações congênitas do feto (Cap. 7). Portanto, é necessário um controle glicêmico

******ebook converter DEMO Watermarks*******

rigoroso no início da gravidez para prevenir defeitos congênitos, e no último trimestre da gravidez para prevenir o crescimento fetal excessivo (macrossomia). Este último ocorre porque a hiperglicemia materna pode induzir a secreção compensatória de fatores de crescimento semelhantes à insulina no feto. A maioria das mulheres grávidas que desenvolvem diabetes gestacional requer insulina para o controle glicêmico. O diabetes gestacional geralmente se resolve após o parto; no entanto, há um risco elevado de desenvolvimento de diabetes definitivo dentro dos próximos dez anos (mais elevado nos primeiros cinco anos após a gravidez), após os quais o risco de diabetes reverte e assemelha-se àquele de mulheres sem diabetes gestacional prévia.

- O *diabetes pancreatogênico* é definido como hiperglicemia que ocorre como resultado de um distúrbio do pâncreas exócrino (Tabela 20.5). O diabetes pancreatogênico é heterogêneo, com causas subjacentes que variam de fibrose cística, a pancreatite crônica e adenocarcinoma pancreático. De fato, evidências sugerem que aproximadamente 1% dos diabetes de início recente em adultos mais velhos é, na verdade, uma manifestação de um adenocarcinoma pancreático oculto.

Complicações Metabólicas Agudas do Diabetes

É difícil discutir com brevidade as diversas apresentações clínicas do diabetes melito. Examinaremos o modo de diagnóstico e a apresentação inicial mais comum para cada um dos dois subtipos principais, seguido de uma discussão sobre as complicações agudas e crônicas do diabetes.

Apresentação Inicial

Nos primeiros 1 ou 2 anos após a manifestação de diabetes tipo 1 manifesto (chamado *período de lua de mel*), os requisitos de insulina exógena podem ser mínimos devido à secreção residual de insulina, mas, com o tempo, a reserva de células beta esgota-se e a insulina

******ebook converter DEMO Watermarks*******

exógena torna-se essencial no controle da hiperglicemia. Embora a destruição de células beta seja um processo gradual, a transição da tolerância alterada à glicose para o diabetes franco pode ser abrupta, anunciada por um evento associado ao aumento dos requisitos de insulina, como a infecção. O início do diabetes é marcado por *poliúria*, *polidipsia*, *polifagia* (conhecida como a *tríade clássica do diabetes*), e em casos graves, *cetoacidose*, todos resultantes de alterações metabólicas (Fig. 20.24).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

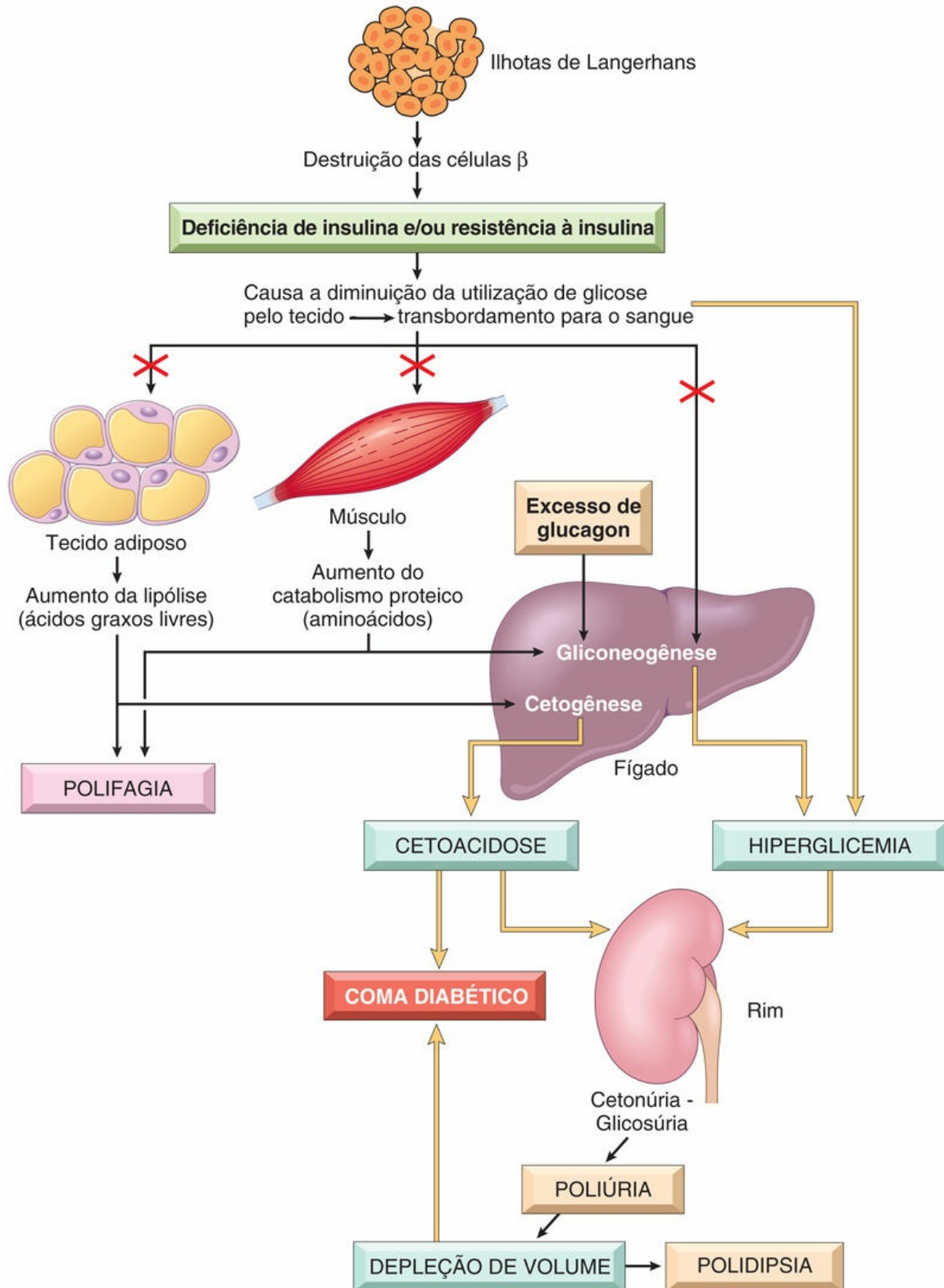



FIGURA 20.24 Sequência de perturbações metabólicas que levam ao coma diabético no diabetes melito tipo 1. Uma deficiência absoluta de insulina causa um estado catabólico, resultando em cetoacidose e depleção grave de volume. Essas perturbações provocam suficiente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

prejuízo ao sistema nervoso central a ponto de causar coma e, por fim, a morte, caso não sejam tratadas.

Uma vez que a insulina é um importante hormônio anabólico, sua deficiência tem efeitos generalizados. A assimilação de glicose no tecido muscular e adiposo é fortemente diminuída ou abolida. O armazenamento de glicogênio no fígado e nos músculos cessa, e as reservas são esgotadas pela glicogenólise. A hiperglicemia resultante excede o limiar renal de reabsorção e a glicosúria ocorre. A glicosúria induz a diurese osmótica e a poliúria, causando a perda de água e eletrólitos. A perda renal de água combinada com a hiperosmolaridade, devido ao aumento dos níveis de glicose no sangue, tende a depletar a água intracelular, deflagrando osmorreceptores no cérebro. Esta sequência de eventos gera sede intensa (polidipsia). A deficiência de insulina leva ao catabolismo de proteínas e gorduras. Os aminoácidos gliconeogênicos produzidos por proteólise são captados pelo fígado e utilizados como "substrato" para a produção de glicose. O catabolismo das proteínas e gorduras induz um balanço energético negativo, que, por sua vez, leva ao aumento do apetite (polifagia), completando, assim, a tríade clássica. Apesar do aumento do apetite, os efeitos catabólicos dominam, resultando em perda de peso e fraqueza muscular. *A combinação de polifagia e perda de peso é paradoxal e deve sempre apontar para a possibilidade de diabetes.*

Cetoacidose Diabética e Coma Hiperosmolar Não Cetótico

Em pacientes com diabetes tipo 1, desvios significativos da ingestão dietética normal, atividade física incomum, infecção ou qualquer outra forma de estresse podem piorar o desequilíbrio metabólico, levando à *cetoacidose diabética*. *A glicose plasmática geralmente está na faixa de 500 a 700 mg/dL* como resultado da deficiência absoluta de insulina e dos efeitos sem oposição dos hormônios contrarregulatórios (epinefrina, glucagon). A hiperglicemia acentuada causa diurese osmótica e desidratação características do estado cetoacidótico. O segundo maior efeito é a ativação da maquinaria cetogênica. A deficiência de insulina leva à ativação da lipase hormônio-sensível,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

com consequente degradação excessiva dos estoques adiposos, dando origem a AGLs aumentados, que são oxidados pelo fígado para produzir cetonas. A cetogênese é um fenômeno adaptativo para tempos de fome, gerando cetonas como fonte de energia para consumo por órgãos vitais (p. ex., o cérebro). A taxa na qual as cetonas são formadas pode exceder a taxa na qual elas podem ser usadas pelos tecidos periféricos, levando a cetonemia e cetonúria. Se a excreção urinária de cetonas estiver comprometida pela desidratação, as cetonas acumuladas diminuem o pH sanguíneo, resultando em acidose metabólica.

O diabetes tipo 2 também pode se manifestar com poliúria e polidipsia. Em alguns casos, procura-se atendimento médico devido à fraqueza ou perda de peso inexplicadas. *Mais frequentemente, no entanto, o diagnóstico é feito após exames rotineiros de sangue ou urina em indivíduos assintomáticos.* No estado descompensado, pacientes com diabetes tipo 2 podem desenvolver *coma hiperosmolar não cetótico*. Esta síndrome é engendrada pela desidratação grave resultante da diurese osmótica prolongada e da perda de líquido urinário devido à hiperglicemia crônica. Normalmente, o indivíduo afetado é um diabético adulto e mais velho, que está incapacitado por acidente vascular encefálico ou por uma infecção e encontra-se impossibilitado de manter a ingestão adequada de água. A ausência de cetoacidose e seus sintomas (náuseas, vômitos, dificuldades respiratórias) atrasam o reconhecimento da gravidade da situação até o início da desidratação grave e coma.

Complicações Crônicas do Diabetes

A morbidade associada ao diabetes de longa duração, de qualquer tipo, resulta das complicações crônicas causadas pela hiperglicemia, e do dano resultante induzido nas artérias musculares de grande e médio calibre (doença macrovascular diabética) e nos pequenos vasos (doença microvascular diabética). A doença macrovascular provoca aterosclerose acelerada entre os diabéticos, resultando em aumento do infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e isquemia das extremidades inferiores. Os efeitos da doença microvascular são mais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

profundos na retina, nos rins e nos nervos periféricos, resultando em retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas, respectivamente (Fig. 20.25). Os achados patológicos nesses tecidos e suas consequências clínicas são descritos a seguir. Existe uma variabilidade extrema entre os pacientes no momento do surgimento dessas complicações, sua gravidade e o órgão ou órgãos específicos envolvidos. Em indivíduos com controle rigoroso de seu diabetes, o início pode ser adiado (daí a necessidade de controle rigoroso da hiperglicemia).

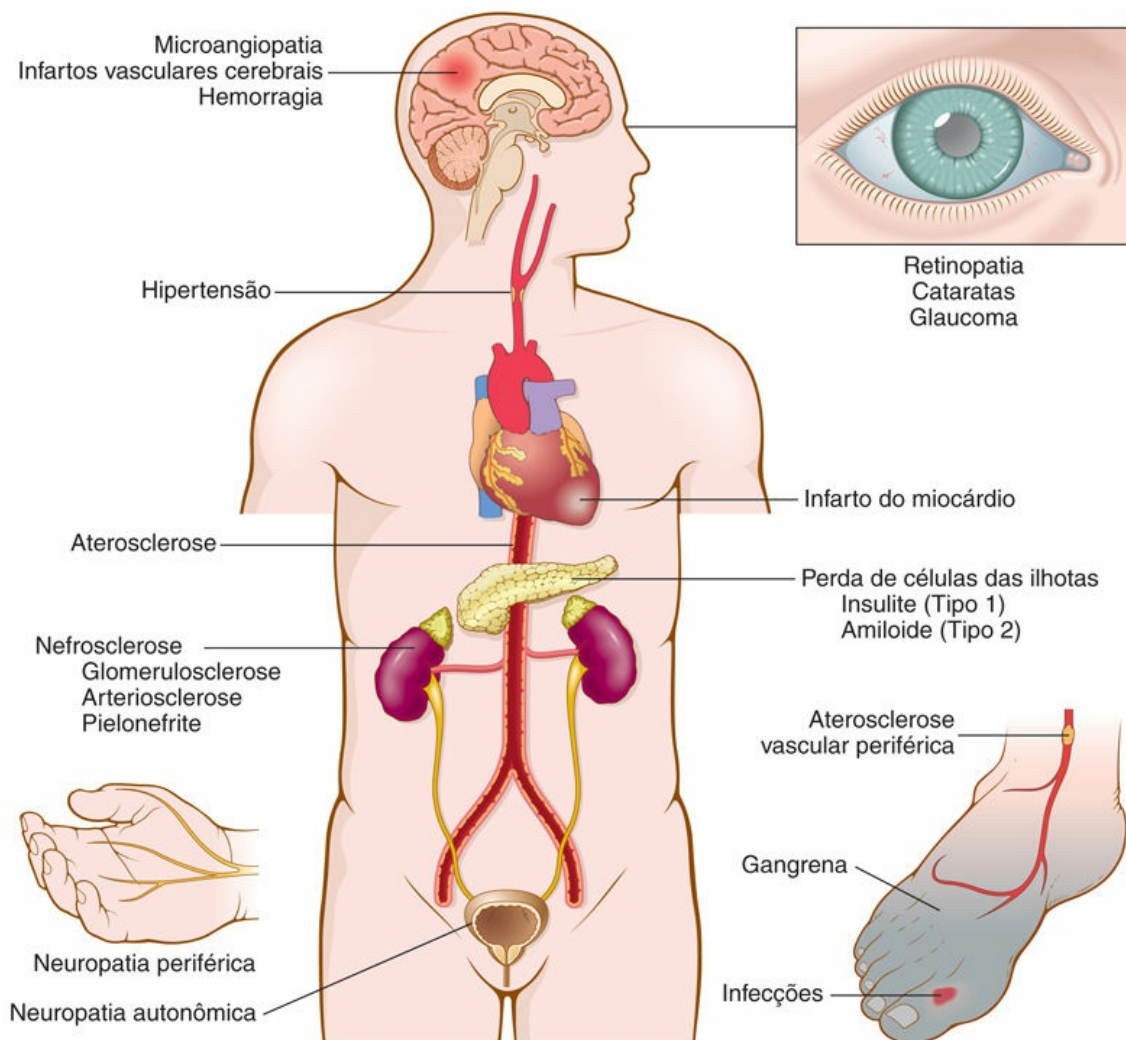



FIGURA 20.25 Complicações em longo prazo do diabetes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Patogenia das Complicações Crônicas do Diabetes

A patogenia das complicações em longo prazo do diabetes é multifatorial, embora a hiperglicemia persistente (glicotoxicidade) pareça ser um mediador chave. Pelo menos três vias metabólicas distintas parecem estar envolvidas na patogenia das complicações de longo prazo; é provável que todos eles desempenhem um papel de uma maneira que é específica ao tecido.

1. *Formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs)*. Os AGEs são formados como resultado de reações não enzimáticas entre precursores intracelulares derivados da glicose (glioxal, metilglioxal e 3-desoxiglicosona) e os grupos amino de proteínas. A taxa de formação de AGE encontra-se altamente acelerada pela hiperglicemia. Os AGEs se ligam a um receptor específico (RAGE), que é expresso em células inflamatórias (macrófagos e células T), endotélio e músculo liso vascular. Os efeitos prejudiciais da sinalização AGE-RAGE dentro do compartimento vascular incluem os seguintes:
    - Liberação de citocinas e fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento transformante β (TGFβ), que leva à deposição de excesso de material da membrana basal e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), implicado na retinopatia diabética (discutida mais adiante).
    - Geração de *espécies reativas de oxigênio* (ROS) em células endoteliais.
    - Aumento da *atividade pró-coagulante* em células endoteliais e macrófagos.
    - Intensificação da *proliferação de células do músculo liso vascular e da síntese de matriz extracelular.*

Além dos efeitos mediados por receptores, *os AGEs podem fazer diretamente uma ligação cruzada com proteínas da matriz extracelula*r. Essas proteínas podem capturar outras proteínas plasmáticas ou intersticiais; por exemplo, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) fica presa nas paredes de grandes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vasos modificados pelo AGE, acelerando a aterosclerose (Cap. 10), enquanto a albumina pode ficar presa nas paredes capilares, respondendo, em parte, pelo espessamento da membrana basal que é característico da microangiopatia diabética (discutida mais adiante).

2. *Ativação da proteína cinase C*. A ativação da proteína cinase C intracelular (PKC) por íons de cálcio e pelo segundo mensageiro diacilglicerol (DAG) é uma importante via de transdução de sinal em muitos sistemas celulares. A hiperglicemia intracelular pode estimular a síntese *de novo* de DAG a partir de intermediários glicolíticos e, assim, causar a ativação da PKC. Os efeitos posteriores da ativação da PKC são numerosos e incluem a produção de *moléculas pró-angiogênicas*, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), implicado na neovascularização observada na retinopatia diabética, e de moléculas pró-fibrogênicas, como o fator de crescimento transformante β, levando a uma deposição aumentada de material da matriz extracelular e da membrana basal.
3. *Perturbações nas vias de poliol*. Em alguns tecidos que não requerem insulina para o transporte da glicose (p. ex., nervos, cristalino, rins, vasos sanguíneos), a hiperglicemia leva a um aumento da glicose intracelular que é então metabolizada pela enzima aldose redutase em sorbitol, um poliol e, posteriormente, em frutose, em uma reação que usa NADPH (a forma reduzida de fosfato de dinucleótido de nicotinamida) como um cofator. O NADPH também é requerido pela enzima glutationa redutase, em uma reação que regenera a glutationa reduzida (GSH). Conforme descrito no Capítulo 2, a GSH é um dos importantes mecanismos antioxidantes na célula e reduções na GSH aumentam a suscetibilidade celular ao *estresse oxidativo*. Nos neurônios, a hiperglicemia persistente parece ser a principal causa subjacente da neuropatia diabética (*neurotoxicidade por glicose*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

As alterações morfológicas mais importantes estão relacionadas com as muitas complicações sistêmicas tardias do diabetes. Estas alterações são observadas tanto no diabetes tipo 1 como no diabetes tipo 2 (Fig. 20.25).

Pâncreas. As lesões no pâncreas são inconstantes. Uma ou mais das seguintes alterações podem estar presentes:

- **Redução do número e no tamanho das ilhotas**. Esta mudança ocorre com maior frequência no diabetes tipo 1, particularmente quando a doença avança de forma rápida. A maioria das ilhotas é pequena, inconspícua e não facilmente detectada.
- **Infiltrados leucocitários nas ilhotas** (insulite) são compostos, principalmente, por linfócitos T (Fig. 20.26A). Na maioria das vezes, são observados no diabetes tipo 1 no momento da apresentação clínica.
- **A deposição de amiloide dentro das ilhotas no diabetes tipo 2** começa dentro e ao redor dos capilares e entre as células. Nos estágios avançados, as ilhotas podem estar praticamente obliteradas (Fig. 20.26B); também é possível observar fibrose. Lesões semelhantes podem ser encontradas em idosos não diabéticos, aparentemente como parte do envelhecimento normal.
- **Um aumento do número e no tamanho das ilhotas, especialmente característico em recém-nascidos não diabéticos de mães diabéticas.** Presumivelmente, as ilhotas fetais sofrem hiperplasia em resposta à hiperglicemia materna.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

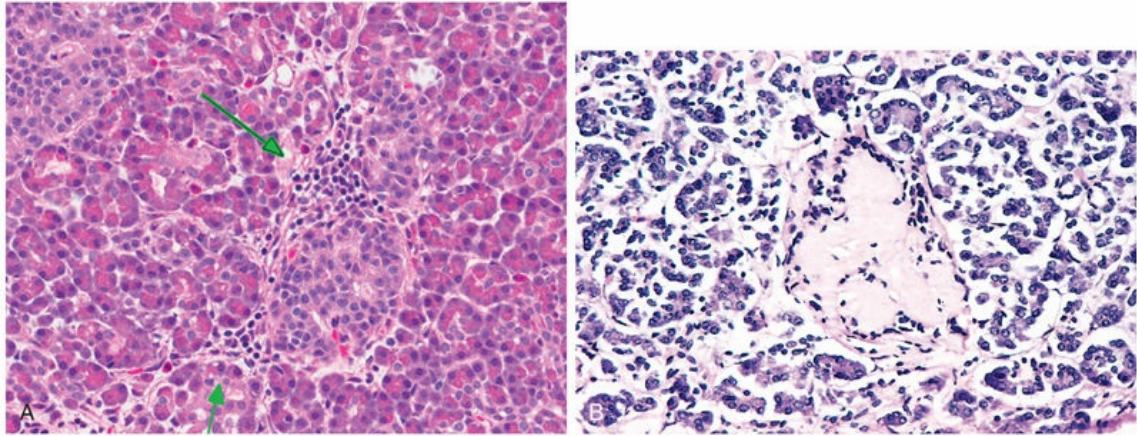



FIGURA 20.26 (A) Insulite autoimune em um espécime pancreático humano. As setas apontam para a inflamação que circunda a ilhota de Langerhans, enquanto as estruturas acinares circundantes estão essencialmente normais. *(Fotomicrografia fornecida pela Dra. Martha Campbell-Thompson, JDRF Network for Pancreatic Organ Donors, University of Florida, Gainesville, Florida.)* (B) Amiloidose de uma ilhota pancreática no diabetes tipo 2. A amiloidose geralmente é observada ao final do curso natural desta forma de diabetes, com inflamação de ilhotas vista em observações anteriores.

Doença macrovascular diabética. A característica distintiva da doença macrovascular diabética é a **aterosclerose acelerada** que afeta a aorta e as artérias de grande e médio calibre. Exceto por sua maior gravidade e pela idade mais jovem ao início, a aterosclerose em diabéticos é indistinguível daquela em não diabéticos (Cap. 10). **O infarto do miocárdio, causado pela aterosclerose das artérias coronárias, é a causa mais comum de morte em diabéticos.** Significativamente, o infarto é quase tão comum em mulheres diabéticas quanto em homens diabéticos. Em contrapartida, o infarto do miocárdio é incomum nas mulheres não diabéticas em idade reprodutiva. **A gangrena das extremidades inferiores**, como resultado da doença vascular avançada, é cerca de 100 vezes mais comum em indivíduos com diabetes do que na população em geral. As artérias renais de maior calibre também estão sujeitas à aterosclerose grave, mas o efeito mais prejudicial do diabetes nos rins é exercido nos glomérulos e na microcirculação, conforme será discutido posteriormente.

A **arteriolosclerose hialina**, a lesão vascular associada à

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hipertensão (Caps. 10 e 14) é mais prevalente e mais grave nos diabéticos do que nos não diabéticos, mas não é específica do diabetes e pode ser vista em adultos mais velhos que não sofrem de diabetes ou hipertensão. Ela assume a forma de um espessamento amorfo e hialino da parede das arteríolas, que provoca o estreitamento do lúmen (Fig. 20.27). Não surpreendentemente, em pacientes diabéticos, sua gravidade está relacionada não apenas com a duração da doença, mas também com a presença ou ausência de hipertensão.

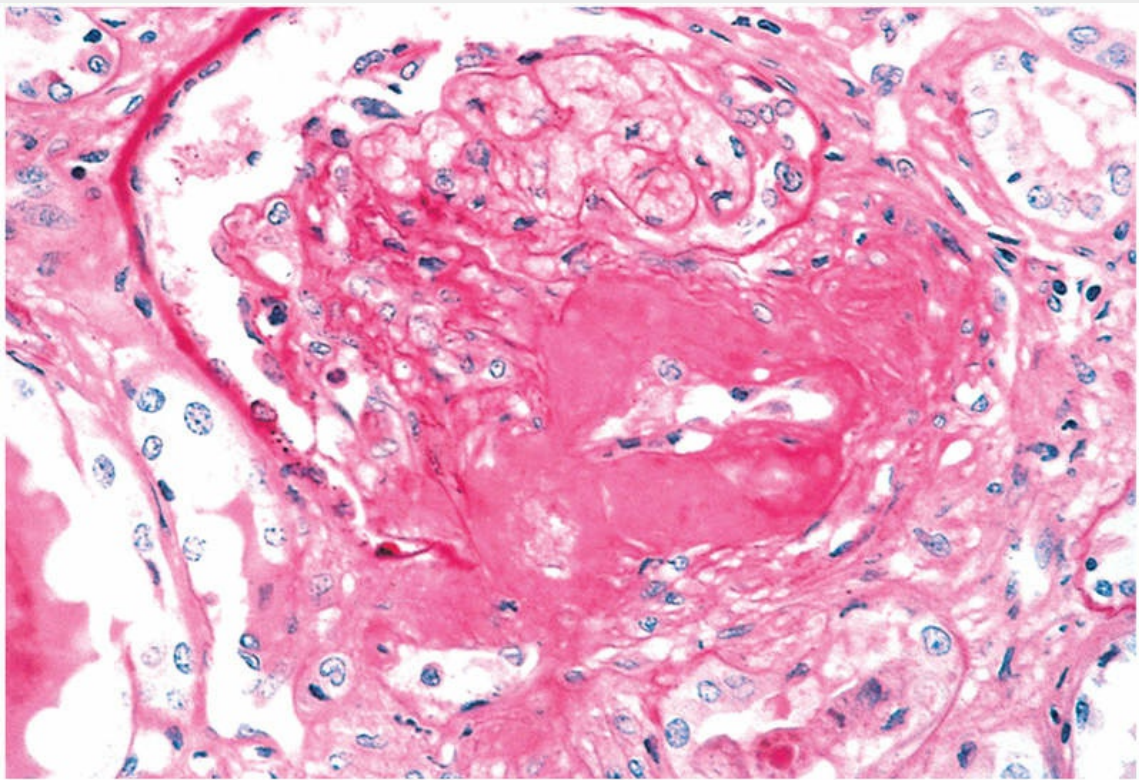



FIGURA 20.27 Arteriolosclerose hialina renal grave em uma amostra contendo coloração com ácido periódico de Schiff. Observe a arteríola aferente tortuosa e marcadamente espessa. A natureza amorfa da parede vascular mais espessada é evidente. (Cortesia do Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas.)

Microangiopatia diabética. Uma das características morfológicas mais consistentes do diabetes é o **espessamento difuso das**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

membranas basais. O espessamento é mais evidente nos capilares da pele, músculos esqueléticos, retina, glomérulos renais e medula renal. No entanto, ele também pode ser visto em estruturas não vasculares, como os túbulos renais, cápsula de Bowman, nervos periféricos e placenta. Por meio de microscopia óptica e eletrônica, a lâmina basal que separa as células parenquimatosas ou endoteliais do tecido circundante está acentuadamente espessada por camadas concêntricas de material hialino composto predominantemente de colágeno tipo IV (Fig. 20.28). É importante notar que, apesar do aumento da espessura das membranas basais, os capilares diabéticos estão permeáveis, levando ao extravasamento de proteínas plasmáticas. **A microangiopatia está subjacente ao desenvolvimento de nefropatia, retinopatia e algumas formas de neuropatia diabética**. É possível encontrar uma microangiopatia indistinguível em pacientes idosos não diabéticos, mas raramente no grau em que é observada em indivíduos com diabetes de longa duração.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

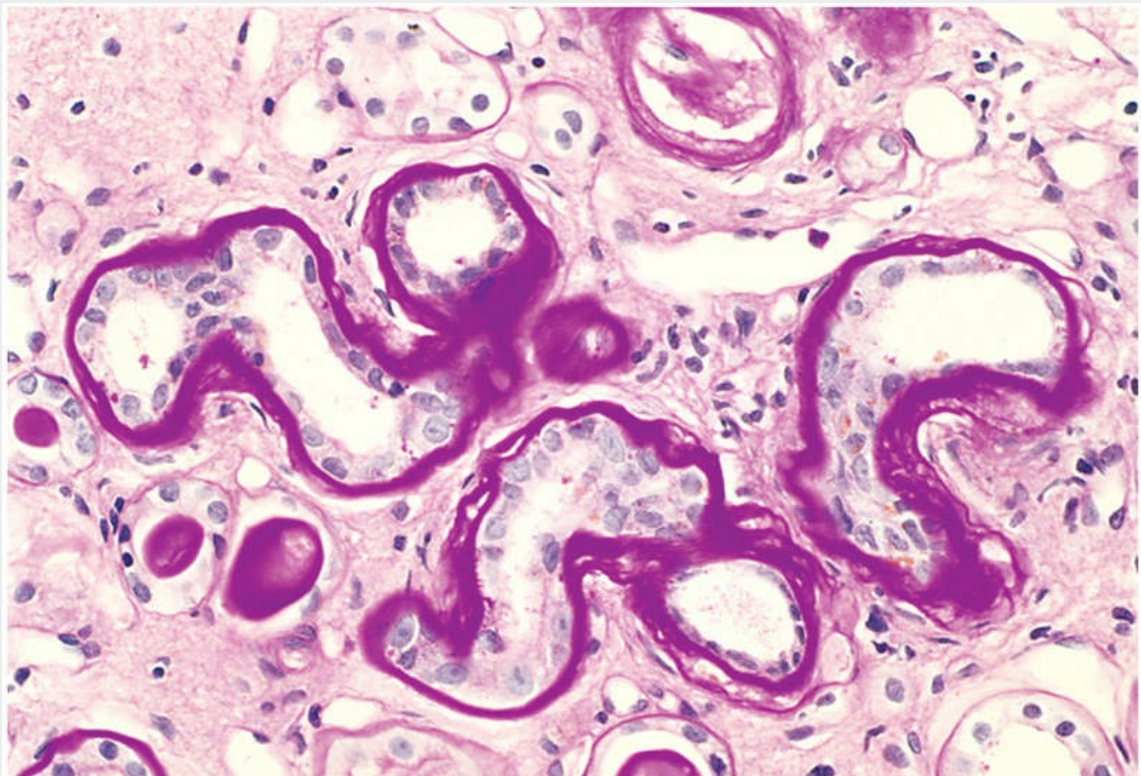



FIGURA 20.28 Córtex renal mostrando o espessamento das membranas basais tubulares em uma amostra de um paciente diabético. (Coloração com ácido periódico de Schiff.)

Nefropatia diabética. Os rins são o alvo principal do diabetes (também no Cap. 14). A insuficiência renal perde apenas para o infarto do miocárdio como causa de morte por esta doença. As lesões incluem principalmente: (1) lesões glomerulares; (2) lesões vasculares renais, principalmente arteriolosclerose; e (3) pielonefrite, incluindo papilite necrosante.

As **lesões glomerulares** mais importantes são o espessamento da membrana basal capilar, a esclerose mesangial difusa e a glomerulosclerose nodular. As membranas basais capilares glomerulares estão espessadas ao longo de toda a sua extensão. Esta alteração pode ser detectada por microscopia eletrônica dentro de alguns anos após o início do diabetes, às vezes sem qualquer alteração associada na função renal (Fig. 20.29).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

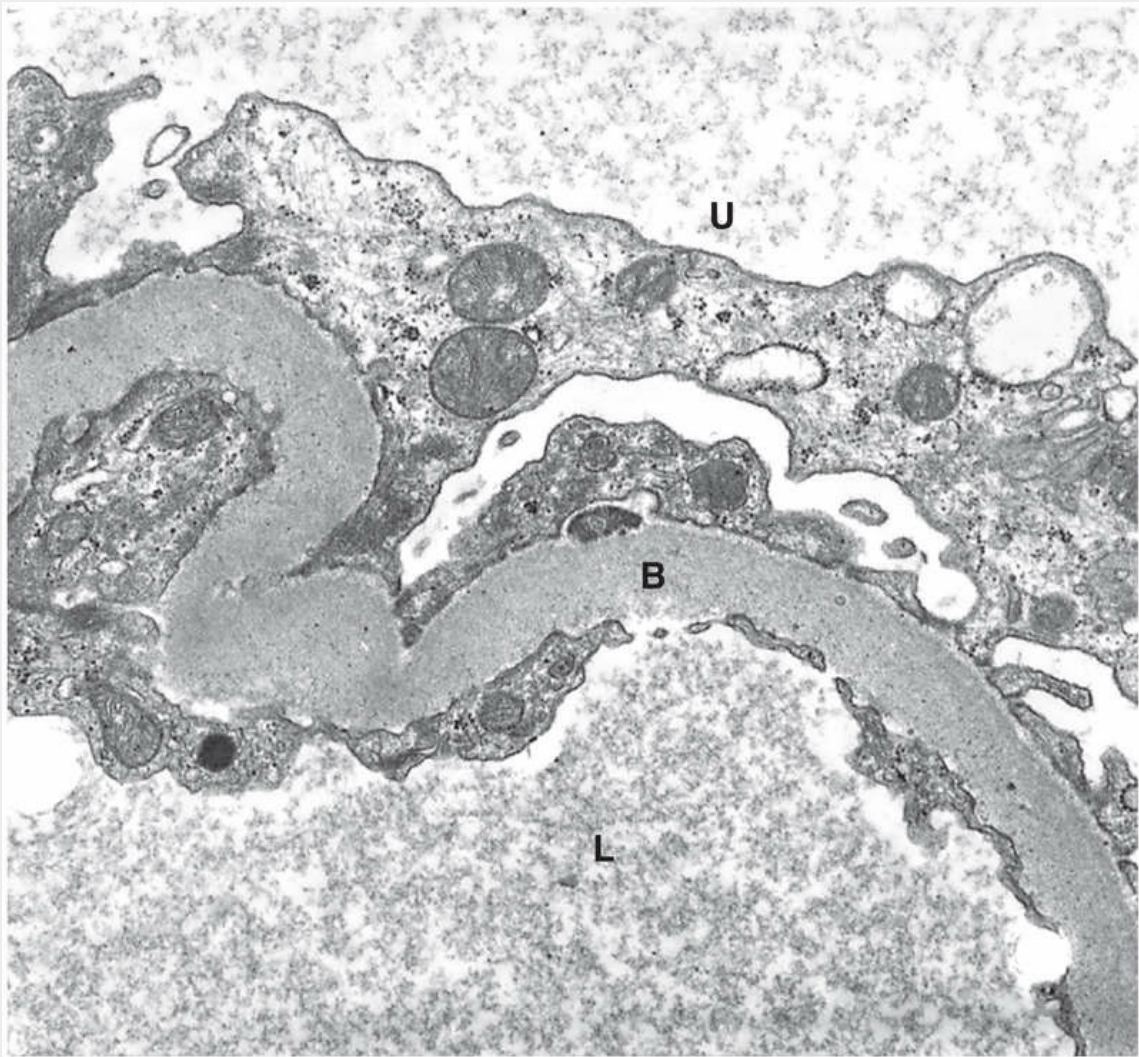



FIGURA 20.29 Glomérulo renal exibindo membrana basal glomerular marcadamente espessa *(B)* em um diabético. L, Lúmen capilar glomerular; U, espaço urinário. (Cortesia do Dr. Michael Kashgarian, Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.)

A esclerose mesangial difusa refere-se a um aumento na matriz mesangial associado à proliferação de células mesangiais e ao espessamento da membrana basal. É encontrada na maioria dos indivíduos que têm a doença há mais de 10 anos. Quando a glomerulosclerose é grave, os pacientes desenvolvem a síndrome nefrótica, caracterizada por proteinúria, hipoalbuminemia e edema (Cap. 14).

A **glomerulosclerose nodular** (lesão de Kimmelstiel- Wilson) é uma lesão glomerular distinta, caracterizada por depósitos esféricos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de uma matriz laminada na periferia do glomérulo (Fig. 20.30). Estes nódulos são PAS-positivos e geralmente contêm células mesangiais aprisionadas. A glomerulosclerose nodular é encontrada em aproximadamente 15% a 30% dos indivíduos com diabetes de longa duração e é um dos principais contribuintes para a disfunção renal. Também é possível observar a esclerose mesangial difusa associada a idade avançada e hipertensão; em contraposição, as formas nodulares da glomerulosclerose é praticamente patognomônica do diabetes. Tanto a forma difusa quanto a nodular da glomerulosclerose induzem isquemia suficiente para causar cicatrizes nos rins, que se manifestam por uma superfície cortical finamente granular (Fig. 20.31).

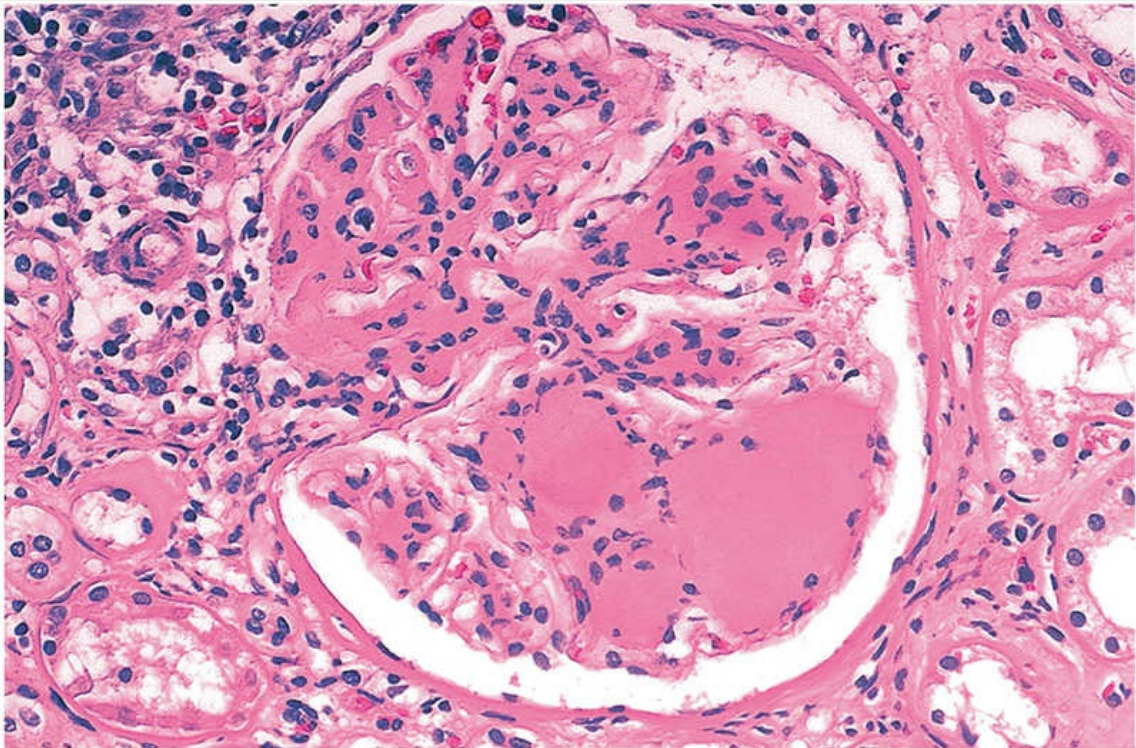



FIGURA 20.30 Glomerulosclerose nodular em uma amostra renal de um paciente com diabetes de longa duração. (Cortesia da Dra. Lisa Yerian, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 20.31 Nefrosclerose em um paciente com diabetes de longa duração. O rim dividido em duas partes exibe transformação granular difusa da superfície (*à esquerda*) e marcante adelgaçamento do córtex (*à direita*). As características adicionais incluem algumas depressões irregulares, resultado da pielonefrite, e um cisto cortical incidental (*extrema direita*).

A aterosclerose e a arteriolosclerose renais constituem parte da doença macrovascular observada em diabéticos. O rim é um dos órgãos mais frequente e gravemente afetados; as alterações nas artérias e arteríolas são semelhantes às encontradas por todo o corpo. A arteriolosclerose hialina afeta não apenas as arteríolas aferentes, mas também as arteríolas eferentes. Essa arteriolosclerose eferente raramente é encontrada em indivíduos que não têm diabetes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A **pielonefrite** é uma inflamação aguda ou crônica dos rins que geralmente começa no tecido intersticial e, em seguida, se espalha e envolve os túbulos. Tanto a forma aguda quanto a crônica desta doença também ocorrem em não diabéticos, bem como em diabéticos; entretanto, elas são mais comuns em indivíduos com diabetes que, uma vez afetados, também tendem a ter um acometimento mais intenso. Um padrão especial de pielonefrite aguda, a **papilite necrosante** (ou necrose papilar) é muito mais prevalente nos diabéticos do que nos não diabéticos.

Complicações oculares do diabetes. A deficiência visual, às vezes até a cegueira total, é uma das consequências mais temidas do diabetes de longa duração. **O acometimento ocular pode assumir a forma de retinopatia, formação de catarata ou glaucoma.** A retinopatia, o padrão mais comum, consiste em uma constelação de alterações que, em conjunto, são consideradas por muitos oftalmologistas praticamente diagnósticas da doença. A lesão na retina tem duas formas: retinopatia não proliferativa e retinopatia proliferativa.

A **retinopatia não proliferativa** inclui hemorragias intrarretinianas ou pré-retinianas, exsudatos na retina, microaneurismas, dilatações venosas, edema e, o mais importante, o espessamento dos capilares retinianos (microangiopatia). Os exsudatos na retina podem ser "macios" (microinfartos) ou "duros" (depósitos de proteínas plasmáticas e lipídeos) (Fig. 20.32). Os microaneurismas são discretas dilatações saculares dos capilares coroides da retina que aparecem através do oftalmoscópio como pequenos pontos vermelhos. As dilatações tendem a ocorrer em pontos focais de enfraquecimento, consequência da perda de pericitos. O edema da retina provavelmente é resultado da permeabilidade capilar excessiva. Subjacente a todas essas alterações está a microangiopatia; acredita-se que ela leva à perda de pericitos capilares e, portanto, ao enfraquecimento focal da estrutura capilar.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

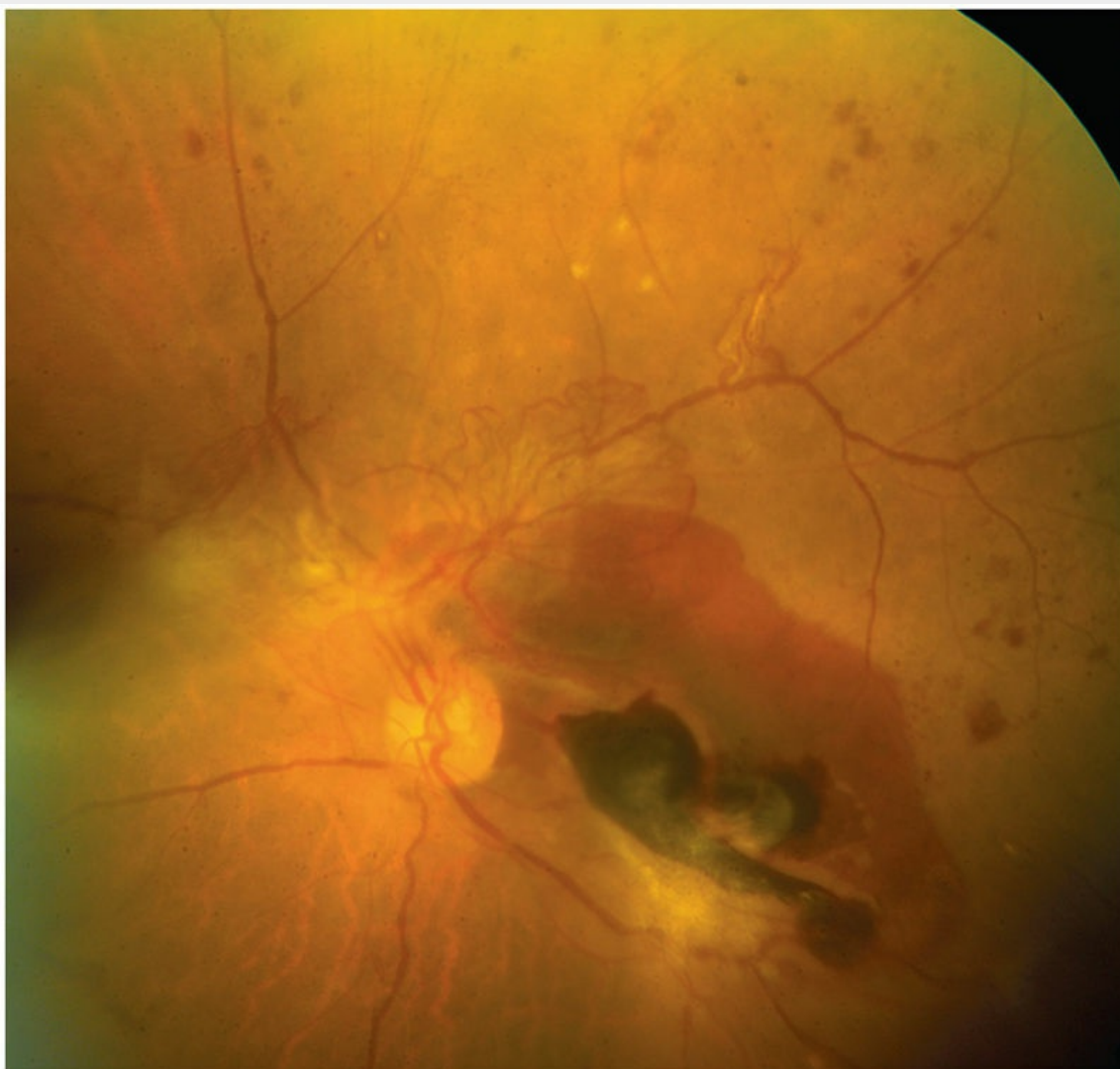



FIGURA 20.32 Alterações morfológicas características da retinopatia diabética. As características incluem retinopatia proliferativa avançada com hemorragias retinianas, exsudatos, neovascularização e descolamento tracional da retina (*canto inferior direito*). (Cortesia do Dr. Rajendra Apte, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri.)

A chamada **retinopatia proliferativa** é um processo de neovascularização e fibrose. Esta lesão leva a graves consequências, incluindo a cegueira, especialmente se envolve a mácula. Podem ocorrer hemorragias vítreas como consequência da ruptura de capilares recém-formados; a subsequente organização da hemorragia pode "puxar" a retina do seu substrato (desprendimento de retina).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neuropatia diabética. Os sistemas nervoso central e periférico não são poupados pelo diabetes. O padrão mais frequente de envolvimento é o de uma neuropatia periférica e simétrica das extremidades inferiores que afeta a função motora e sensorial, particularmente esta última. Outras formas incluem a neuropatia autonômica, que produz distúrbios na função intestinal e da bexiga e, às vezes, impotência sexual, e mononeuropatia diabética, que pode se manifestar como súbita queda do pé ou do punho ou paralisias isoladas do nervo craniano. As alterações neurológicas podem ser o resultado da microangiopatia e do aumento da permeabilidade dos capilares que abastecem os nervos, bem como dos danos axonais diretos.

Características Clínicas do Diabetes Crônico

Como a discussão anterior enfatizou, os diabetes tipo 1 e tipo 2 são entidades fisiopatológicas distintas com a manifestação comum da hiperglicemia. A Tabela 20.6 resume algumas das características clínicas, genéticas e histopatológicas que distinguem as duas doenças. No entanto, como afirmado anteriormente, as sequelas em longo prazo dos diabetes tipo 1 e 2, decorrente da hiperglicemia descontrolada ou mal controlada, são semelhantes e são responsáveis por grande parte da morbidade e mortalidade em diabéticos. Na maioria dos casos, essas complicações aparecem aproximadamente 15 a 20 anos após o início da hiperglicemia. As principais complicações crônicas da doença são descritas a seguir.

- *As complicações macrovasculares, como infarto do miocárdio, insuficiência vascular renal e acidentes vasculares encefálicos, são as causas mais comuns de mortalidade no diabetes de longa duração*. Os diabéticos têm uma incidência entre duas a quatro vezes maior de doença arterial coronariana e um risco quatro vezes maior de morte por complicações cardiovasculares do que os não diabéticos. O diabetes geralmente é acompanhado por condições subjacentes que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

favorecem o desenvolvimento de eventos cardiovasculares adversos, incluindo hipertensão e dislipidemia (veja discussão anterior sobre síndrome metabólica). A característica distintiva das doenças cardiovasculares é a aterosclerose acelerada das artérias de grande e médio calibre (ou seja, doença macrovascular). A importância da obesidade na patogenia da resistência à insulina já foi discutida, mas também é um fator de risco independente para o desenvolvimento da aterosclerose.

- *A nefropatia diabética é uma das principais causas de doença renal em estágio terminal nos Estados Unidos*. A manifestação mais precoce da nefropatia diabética é o aparecimento de pequenas quantidades de albumina na urina (>30mg/dia, porém <300 mg/dia). Sem intervenções específicas, aproximadamente 80% dos pacientes com diabetes tipo 1 e 20% a 40% daqueles com diabetes tipo 2 desenvolverão nefropatia manifesta com macroalbuminúria (excreção de >300 mg/dia) nos 10 a 15 anos subsequentes, geralmente acompanhada pelo aparecimento de hipertensão. A progressão desde nefropatia franca até doença renal em estágio terminal é altamente variável e é evidenciada por uma queda progressiva na taxa de filtração glomerular. Nos 20 anos após o diagnóstico, mais de 75% dos indivíduos com diabetes tipo 1 e cerca de 20% daqueles com diabetes tipo 2 com nefropatia franca desenvolverão doença renal terminal, necessitando de diálise ou transplante renal.
- *A deficiência visual, às vezes até a cegueira total, é uma das consequências mais temidas do diabetes de longa duração*. O diabetes é a quarta principal causa de cegueira adquirida nos Estados Unidos. Aproximadamente 60% a 80% dos pacientes desenvolvem alguma forma de retinopatia diabética cerca de 15 a 20 anos após o diagnóstico. A lesão fundamental da retinopatia – a neovascularização – é atribuível à superexpressão, induzida pela hipóxia, do VEGF na retina. O tratamento atual para esta condição inclui a injeção intravítrea de agentes antiangiogênicos. Além da retinopatia, os pacientes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

diabéticos também têm uma maior propensão para a formação de glaucoma e catarata, que contribuem para a deficiência visual no diabetes.

- A *neuropatia diabética* pode produzir uma variedade de síndromes clínicas, afligindo o sistema nervoso central, nervos sensório-motores periféricos e sistema nervoso autônomo. O padrão mais frequente de acometimento nervoso é uma polineuropatia distal e simétrica das extremidades inferiores que afeta tanto a função motora quanto a sensorial, particularmente esta última (Cap. 22). Ao longo do tempo, as extremidades superiores também podem ser acometidas, aproximando-se, assim, de um padrão de polineuropatia de "luvas e meias". Outras formas incluem a neuropatia autonômica, que produz distúrbios na função intestinal e da bexiga e, às vezes, impotência sexual, e a mononeuropatia diabética, que pode se manifestar como súbita queda do pé ou do punho ou paralisias isoladas do nervo craniano.
- Os pacientes diabéticos são afligidos *por uma maior suscetibilidade a infecções da pele, tuberculose, pneumonia e pielonefrite*. As infecções causam cerca de 5% das mortes relacionadas com o diabetes. Em um indivíduo com neuropatia diabética, uma infecção trivial em um dos dedos do pé pode ser o primeiro evento em uma longa sucessão de complicações (gangrena, bacteremia, pneumonia) que podem acabar levando à morte.

Tabela 20.6

Diabetes Melito Tipo 1 *Versus* Tipo 2

Diabetes Melito Tipo 1	Diabetes Melito Tipo 2
Clínica	
Início geralmente na infância e na adolescência	Início geralmente na idade adulta; incidência crescente na infância e adolescência
Peso normal ou perda de peso antes do diagnóstico	A grande maioria dos pacientes é obesa (80%)
Diminuição progressiva dos níveis de insulina	Aumento da insulina no sangue (precoce); insulina normal a moderadamente reduzida (tardia)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Autoanticorpos de ilhotas, circulantes	Ausência de autoanticorpos de ilhotas
Cetoacidose diabética na ausência de terapia com insulina	Coma hiperosmolar não cetótico
Genética	
Maior ligação à classe de genes MHC classe I e II; também ligado aos polimorfismos em *CTLA4* e *PTPN22*	Sem ligação ao HLA; ligação a genes candidatos a "diabetogênicos" e relacionados com a obesidade
Patogenia	
Colapso da autotolerância aos autoantígenos das ilhotas	Resistência à insulina nos tecidos periféricos, insuficiência na compensação pelas células beta Múltiplos fatores associados à obesidade (ácidos graxos não esterificados circulantes, mediadores inflamatórios, adipocitocinas) ligados à patogenia da resistência à insulina
Patologia	
"Insulite" autoimune	Deposição amiloide em ilhotas (tardia)
Depleção de células beta, atrofia de ilhotas	Depleção moderada de células beta

HLA, antígeno leucocitário humano; *MHC*, complexo principal de histocompatibilidade.

Vários estudos prospectivos em larga escala demonstraram de forma convincente que as complicações microvasculares e a morbidade e mortalidade associadas decorrentes do diabetes são atenuadas pelo rigoroso controle glicêmico. Para pacientes com diabetes tipo 1, a terapia de reposição de insulina é o pilar do tratamento, ao passo que as abordagens não farmacológicas, como restrições alimentares e exercícios físicos (que melhora a sensibilidade à insulina) são, muitas vezes, a "primeira linha de defesa" para o diabetes tipo 2. A maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 acaba requerendo intervenção terapêutica para reduzir a hiperglicemia. O controle glicêmico é avaliado clinicamente por meio da medição da porcentagem de hemoglobina glicada, também conhecida como *HbA1C*, que é formada pela adição não enzimática de frações de glicose à hemoglobina nas células vermelhas. Ao contrário dos níveis de glicose no sangue, a HbA1C é uma medida de controle glicêmico pregressa de longos períodos de tempo (2-3 meses) e é relativamente não afetada pelas variações do dia a dia. A ADA recomenda a manutenção dos níveis de HbA1C inferiores a 7% para reduzir o risco de complicações em longo prazo. Além disso, os diabéticos precisam manter o colesterol LDL e HDL e os triglicerídeos em níveis ideais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para reduzir o risco de complicações macrovasculares. A adoção de um estilo de vida saudável e ativo continua sendo uma das melhores defesas contra este flagelo moderno.

 Resumo

Diabetes melito: patogenia e complicações a longo prazo

- O diabetes tipo 1 é uma doença autoimune caracterizada pela destruição progressiva das células beta das ilhotas, levando a uma deficiência absoluta de insulina. Tanto as células T autorreativas como os autoanticorpos estão envolvidos.
- O diabetes tipo 2 é causado pela resistência à insulina e pela disfunção das células beta, resultando em deficiência relativa de insulina. A autoimunidade não está envolvida.
- A obesidade tem uma relação importante com a resistência à insulina (e, portanto, com o diabetes tipo 2), mediada por vários fatores, incluindo excesso de ácidos graxos livres, níveis anormais de adipocinas e um ambiente inflamatório alterado no tecido adiposo.
- As formas monogênicas do diabetes são incomuns e são causadas por defeitos em um único gene que resultam em disfunção primária das células beta ou levam a anormalidades da sinalização do receptor de insulina-insulina.
- As complicações em longo prazo do diabetes são semelhantes em todos os tipos e afetam, principalmente, os vasos sanguíneos e os rins, nervos e olhos. Atribui-se o desenvolvimento dessas complicações a três mecanismos subjacentes: formação de AGEs, ativação da PKC e perturbações nas vias de poliol que levam ao estresse oxidativo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores neuroendócrinos pancreáticos

Os *tumores neuroendócrinos pancreáticos (PanNETs)*, também conhecidos como *tumores das células das ilhotas pancreáticas*, são raros em comparação com tumores do pâncreas exócrino, sendo responsáveis por apenas 2% de todas as neoplasias pancreáticas. Os PanNETs são mais comuns em adultos e podem ser únicos ou multifocais; quando são malignos, o fígado é o local mais comum de metástases. Esses tumores têm propensão a elaborar hormônios pancreáticos, mas alguns são não funcionantes. Estes últimos tipicamente são maiores no momento do diagnóstico, já que eles despertam a atenção clínica mais tarde em seu curso natural do que os PanNETs funcionais, que muitas vezes apresentam sintomas relacionados com a produção excessiva de hormônio. Todos os PanNETs, com exceção dos insulinomas (mais adiante), são considerados de potencial maligno e, de fato, 60% a 90% dos PanNETs manifestam-se com características abertamente malignas de agressividade biológica, como invasão em tecidos locais ou metástases à distância. Os tumores frequentemente têm mutações nos genes supressores de tumores *MEN1* e *PTEN*, ou mutações inativadoras em genes (p. ex., *ATRX*) cujos produtos mantêm o comprimento do telômero.

Insulinomas

Os tumores das células beta (insulinomas) são o tipo mais comum de PanNET e elaboram insulina suficiente para induzir ataques de hipoglicemia quando os níveis de glicose sanguínea caem abaixo de 50 mg/dL. Esses ataques se manifestam como confusão, estupor e perda de consciência. Eles são precipitados por jejum ou exercício e são prontamente aliviados pela alimentação ou administração parenteral de glicose. A maioria dos insulinomas é curada por ressecção cirúrgica.

Morfologia

A maioria dos insulinomas é identificada enquanto são pequenos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(<2 cm de diâmetro) e localizada no pâncreas. A maioria são lesões solitárias, embora tumores multifocais ou tumores ectópicos ao pâncreas possam ser encontrados. A malignidade nos insulinomas ocorre em menos de 10% dos casos e é diagnosticada com base na invasão local ou metástases. No exame histológico, os tumores benignos se parecem notavelmente com ilhotas gigantes, com preservação dos cordões regulares de células monótonas e sua orientação para a vasculatura. As lesões malignas também tendem a ser bem diferenciadas e podem ser enganosamente encapsuladas. A **deposição de amiloide** é um traço característico de muitos insulinomas (Fig. 20.33). Sob o microscópio eletrônico, as células beta neoplásicas, assim como as células normais, apresentam grânulos arredondados distintivos.

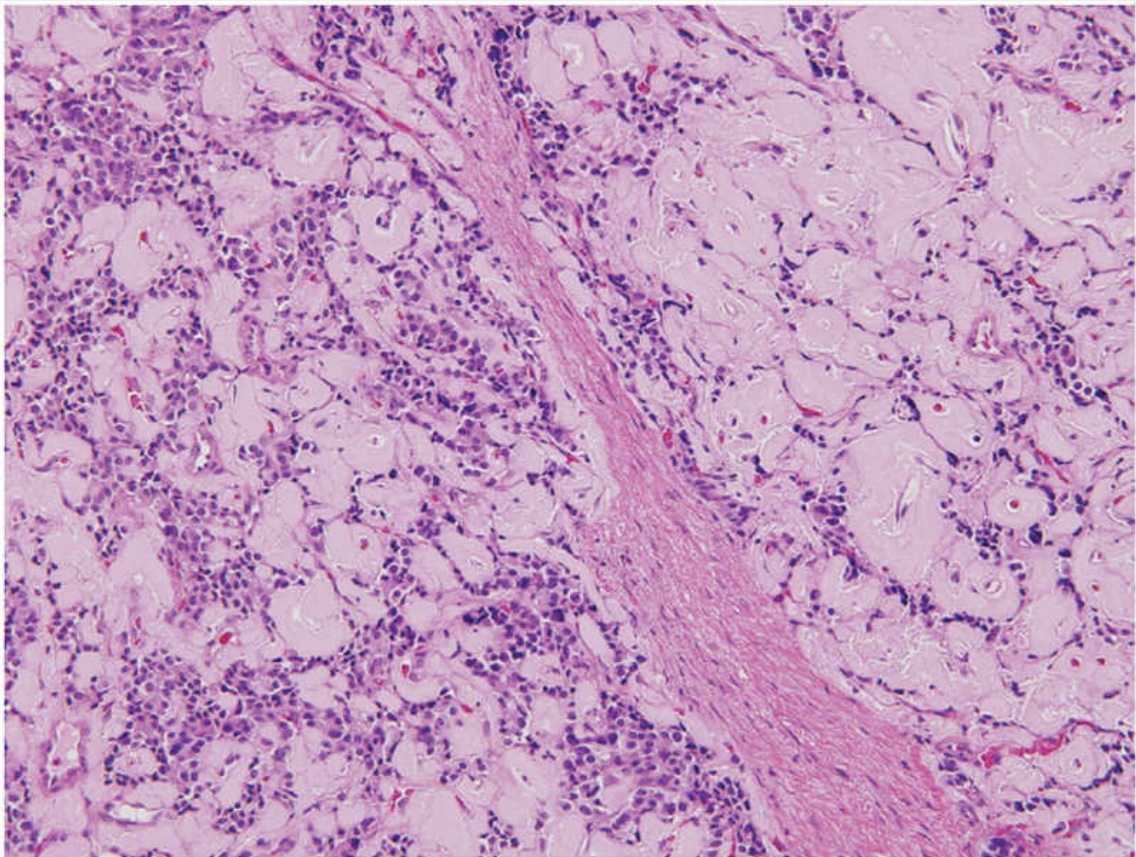



FIGURA 20.33 Tumor neuroendócrino pancreático (PanNET), também chamado *tumor de células das ilhotas*. As células neoplásicas têm aparência monótona e exibem mínimo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pleomorfismo ou atividade mitótica. Há abundante deposição amiloide, característica de um insulinoma.

Gastrinomas

A acentuada hipersecreção de gastrina geralmente tem origem em tumores produtores de gastrina (*gastrinomas*), que têm a mesma probabilidade de surgir no duodeno e nos tecidos moles peripancreáticos quanto no pâncreas (o chamado "triângulo do gastrinoma"). *A síndrome de Zollinger-Ellison refere-se à associação de lesões nas células das ilhotas pancreáticas com hipersecreção de ácido gástrico e ulceração péptica grave,* presentes em 90% a 95% dos pacientes com gastrinomas. A hipergastrinemia de um tumor pancreático ou duodenal estimula a secreção extrema de ácido gástrico, o que, por sua vez, causa *ulcerações pépticas*. As úlceras duodenais e gástricas muitas vezes são múltiplas; embora sejam idênticas às encontradas na população em geral, elas geralmente não respondem à terapia usual. Além disso, as úlceras podem ocorrer em locais incomuns, como o jejuno; quando úlceras jejunais intratáveis são encontradas, a síndrome de Zollinger-Ellison deve ser levada em consideração. Mais da metade dos pacientes afetados têm diarreia; em 30%, esta é a manifestação de apresentação.

Morfologia

Os gastrinomas podem ter origem no pâncreas, na região peripancreática ou na parede do duodeno. **Mais da metade dos tumores produtores de gastrina são localmente invasivos ou já metastizaram no momento do diagnóstico**. Em aproximadamente 25% dos pacientes, os gastrinomas surgem em conjunto com outros tumores endócrinos, formando assim a síndrome MEN-1 (discutida mais adiante); os gastrinomas associados a MEN-1 costumam ser multifocais, enquanto os gastrinomas esporádicos geralmente são únicos. Tal como acontece com os tumores secretores de insulina do pâncreas, os tumores produtores de gastrina são histologicamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

brandos e raramente apresentam anaplasia acentuada.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Córtex Suprarrenal

As glândulas suprarrenais são um par de órgãos endócrinos que consistem em duas regiões, o córtex e a medula, que diferem quanto ao seu desenvolvimento, estrutura e função. O *córtex* consiste em três camadas de tipos celulares distintos. Abaixo da cápsula da glândula suprarrenal está a camada estreita da zona glomerulosa. Uma zona reticular igualmente estreita toca a medula. Entre elas localiza-se a ampla zona fasciculada, que compõe cerca de 75% do total do córtex.

O córtex suprarrenal sintetiza três diferentes tipos de esteroides:

- *Glicocorticoides* (principalmente cortisol), sintetizados principalmente na zona fasciculada, com uma pequena contribuição da zona reticular.
- *Mineralocorticoides*, sendo a aldosterona o mais importante, gerados na zona glomerulosa.
- *Esteroides sexuais* (estrogênios e androgênios), produzidos em grande parte na zona reticular.

A *medula das suprarrenais* é composta de células cromafins, que sintetizam e secretam as *catecolaminas*, principalmente a epinefrina. Esta seção trata primeiro dos distúrbios do córtex suprarrenal e, em seguida, da medula. As doenças do córtex suprarrenal podem ser convenientemente divididas entre aquelas que são associadas à hiperfunção cortical ou à hipofunção.

Hiperfuncionamento adrenocortical: hiperadrenalismo

Existem três síndromes clínicas hiperadrenais distintas, cada uma causada por produção anormal de um ou mais dos hormônios produzidos pelas três camadas do córtex:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Síndrome de Cushing* caracterizada por um excesso de cortisol.
- *Hiperaldosteronismo* causado por excesso de mineralocorticoides.
- *Síndromes adrenogenitais* ou *virilizantes* causadas por excesso de androgênios.

As características clínicas de algumas dessas síndromes apresentam algumas semelhanças devido às funções compartilhadas dos esteroides suprarrenais.

Hipercortisolismo: Síndrome de Cushing

O hipercortisolismo (síndrome de Cushing) é causado por níveis elevados de glicocorticoides. Na prática clínica, a grande maioria dos casos de síndrome de Cushing é o resultado da administração de glicocorticoides exógenos (iatrogênica). Os demais casos são endógenos e os três distúrbios mais comuns são os seguintes (Fig. 20.34):

- Doenças hipotalâmicas-hipofisárias primárias associadas à hipersecreção de ACTH.
- Secreção de ACTH ectópica por neoplasias não hipofisárias.
- Neoplasias adrenocorticais primárias (adenoma ou carcinoma) e, raramente, hiperplasia cortical primária.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

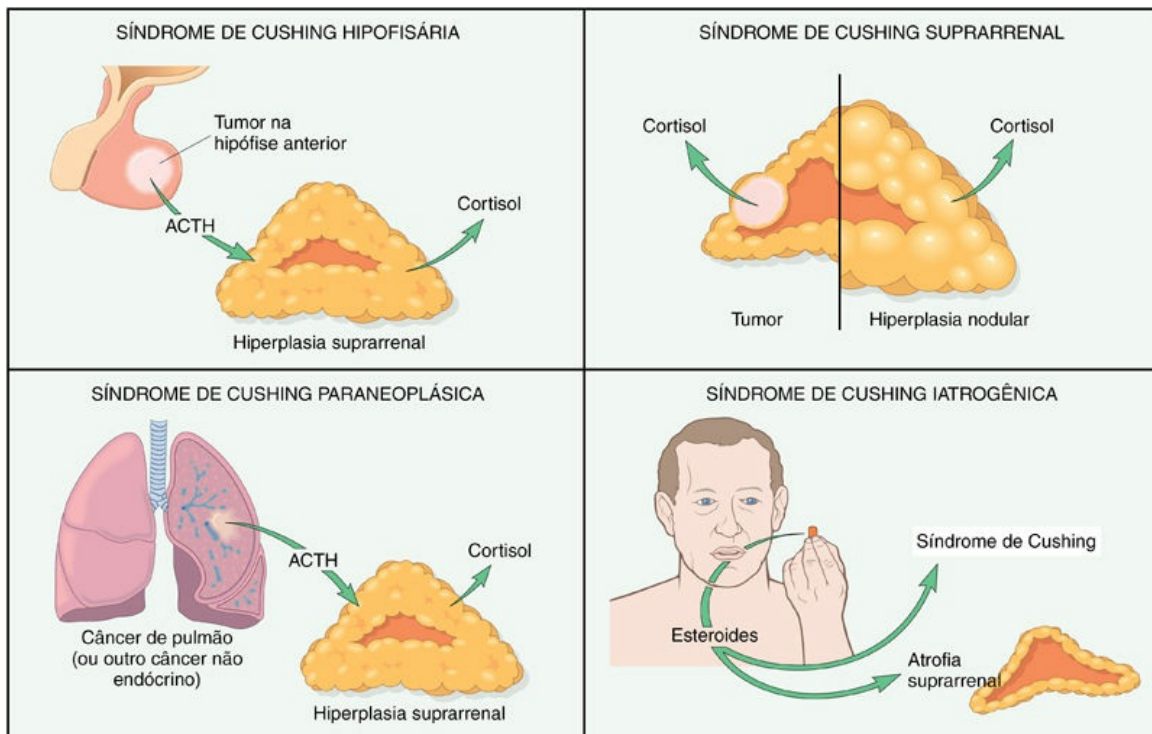



FIGURA 20.34 Representação esquemática das diversas formas de síndrome de Cushing: as três formas endógenas, bem como a forma exógena (iatrogênica) mais comum. *ACTH*, hormônio adrenocorticotrófico.

A doença hipotalâmica-hipofisária primária associada à hipersecreção de ACTH, também conhecida como *doença de Cushing*, representa cerca de 70% dos casos de síndrome Cushing espontânea e endógena. A prevalência deste distúrbio é cerca de quatro vezes maior entre as mulheres do que entre os homens, e ocorre com maior frequência durante a idade adulta jovem (terceira e quarta décadas de vida). Na grande maioria dos casos, a *glândula hipófise contém um microadenoma produtor de ACTH* que não produz efeitos de massa no cérebro. Em alguns casos, há um microadenoma e, raramente, a hipófise anterior contém áreas de *hiperplasia de células corticotróficas* sem um adenoma distinto. A hiperplasia de células corticotróficas pode ser primária ou, muito menos comumente, surgir secundariamente a um estímulo excessivo de liberação de ACTH por um tumor hipotalâmico produtor de hormônio liberador de corticotropina (CRH). As glândulas suprarrenais nos pacientes com doença de Cushing apresentam graus variáveis de hiperplasia cortical nodular bilateral (discutida

******ebook converter DEMO Watermarks*******

posteriormente), decorrente dos níveis elevados de ACTH (síndrome de Cushing "ACTH dependente"). A hiperplasia cortical é, por sua vez, responsável pelo hipercortisolismo.

A *secreção de ACTH ectópico* por tumores não hipofisários é responsável por cerca de 10% dos casos de síndrome de Cushing. Em muitos casos, o tumor responsável é um *carcinoma de células pequenas do pulmão*, embora outras neoplasias, incluindo tumores carcinoides, carcinomas medulares da tireoide e PanNETs, tenham sido associadas à síndrome. Além dos tumores que elaboram o ACTH ectópico, neoplasias neuroendócrinas ocasionais produzem CRH ectópico, o qual, por sua vez, causa secreção de ACTH e hipercortisolismo. Tal como na variante hipofisária, as glândulas suprarrenais sofrem hiperplasia cortical bilateral secundária ao ACTH elevado, mas o rápido curso deteriorante dos pacientes com estes tipos de câncer muitas vezes interrompe o aumento da suprarrenal.

As *neoplasias suprarrenais primárias*, como o adenoma e o carcinoma suprarrenais e, raramente, a *hiperplasia cortical primária*, são responsáveis por cerca de 15% a 20% dos casos de síndrome de Cushing endógena, também denominada *síndrome de Cushing independente de ACTH*, porque as suprarrenais funcionam de forma autônoma. A característica bioquímica da síndrome de Cushing suprarrenal são os elevados níveis de cortisol e baixos níveis séricos de ACTH. Na maioria dos casos, a síndrome de Cushing suprarrenal é causada por uma neoplasia adrenocortical unilateral, que pode ser benigna (adenoma) ou maligna (carcinoma). A hiperplasia cortical primária dos córtices das suprarrenais é uma causa rara da síndrome de Cushing. Existem duas variantes dessa entidade; a primeira apresenta-se na forma de macronódulos de tamanhos variados (tipicamente com menos de 3 cm de diâmetro) e a segunda como micronódulos (1-3 mm).

Morfologia

As principais lesões da síndrome de Cushing são encontradas nas glândulas hipofisária e suprarrenal. A **hipófise** na síndrome de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Cushing mostra alterações que variam de acordo com as diferentes causas. A alteração mais comum, resultante de elevados níveis de glicocorticoides endógenos ou exógenos, é denominada alteração hialina de Crooke. Nessa condição, o citoplasma basofílico e granular normal das células produtoras de ACTH na hipófise anterior é substituído por material homogêneo, levemente basofílico. Esta alteração é o resultado do acúmulo de filamentos de queratina intermediários no citoplasma. Na síndrome de Cushing hipofisária, há um adenoma (descrito na parte relativa às doenças da hipófise).

As alterações morfológicas nas glândulas suprarrenais também dependem da causa do hipercortisolismo e incluem: (1) atrofia cortical, (2) hiperplasia difusa, (3) hiperplasia macronodular ou micronodular, ou (4) adenoma ou carcinoma.

Em pacientes em que a síndrome resulta de glicocorticoides exógenos, a supressão do ACTH endógeno resulta em **atrofia cortical** bilateral, devido à falta de estimulação da zona fasciculada e da zona reticular pelo ACTH. A zona glomerulosa tem espessura normal em tais casos, porque esta parte do córtex funciona independentemente do ACTH. Em casos de hipercortisolismo endógeno, por outro lado, as glândulas suprarrenais são hiperplásicas ou contêm uma neoplasia cortical.

A **hiperplasia difusa** é encontrada em pacientes com síndrome de Cushing dependente de ACTH (Fig. 20.35). Ambas as glândulas estão aumentadas, de forma sutil ou marcada, cada uma pesando até 30g. O córtex suprarrenal está densamente espessado e variavelmente nodular, embora esta última característica não esteja tão pronunciada como nos casos de hiperplasia nodular independente de ACTH. A cor amarelada das glândulas difusamente hiperplásicas deriva da presença de células **ricas em lipídeos**, que parecem vacuoladas ao microscópio.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

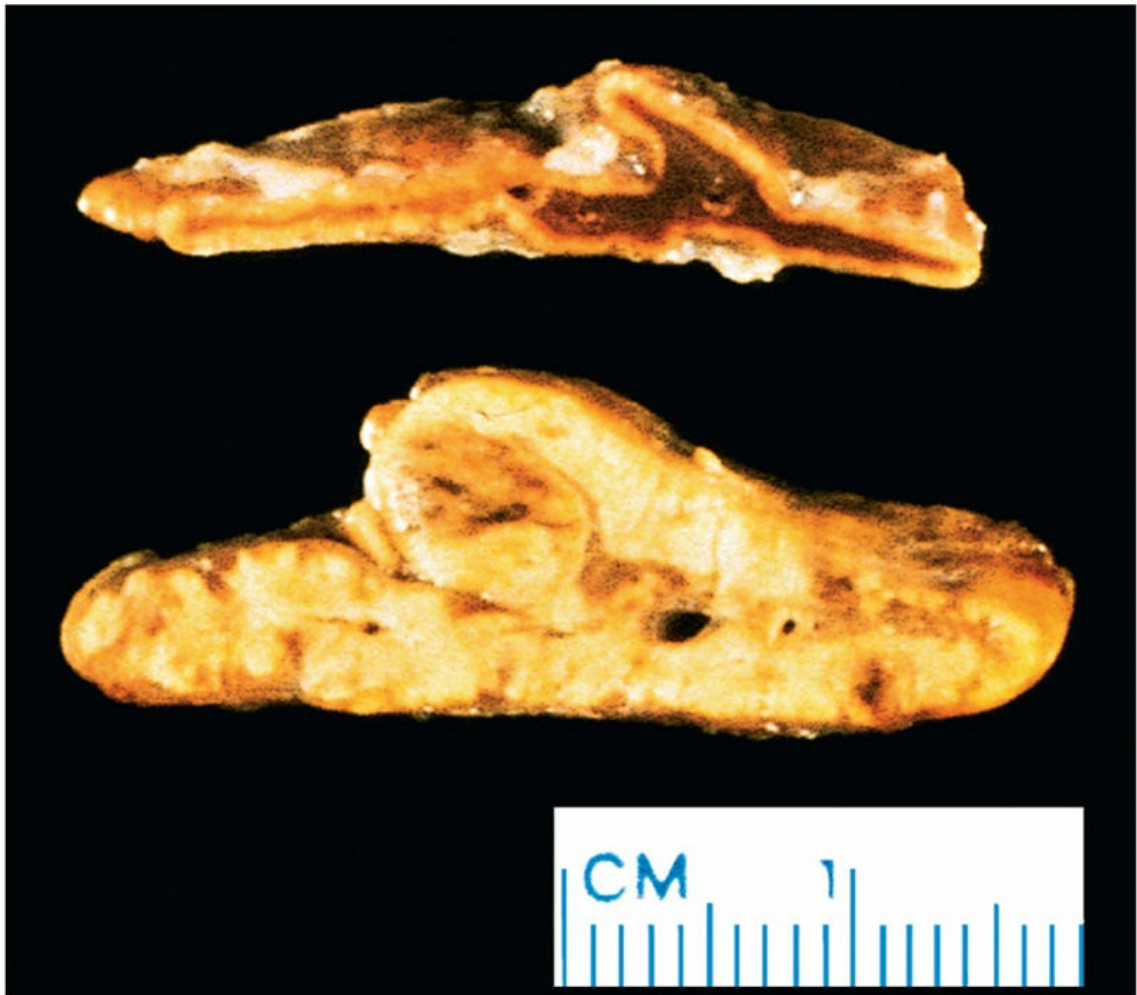



FIGURA 20.35 Hiperplasia difusa da glândula suprarrenal (*inferior*) comparada com uma glândula suprarrenal normal (*superior*). Em uma seção transversal, o córtex suprarrenal é amarelado e espesso, e uma nodularidade sutil é evidente. A glândula anormal pertencia a um paciente com síndrome de Cushing dependente de ACTH, que apresentava ambas as glândulas suprarrenais difusamente hiperplásicas. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico.

Na **hiperplasia cortical primária**, o córtex é substituído quase inteiramente por **macronódulos** ou por **micronódulos**, de 1 a 3 mm, com pigmentação escura (Fig. 20.36). Acredita-se que o pigmento seja lipofuscina, um pigmento que indica o desgaste celular (Cap. 2).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

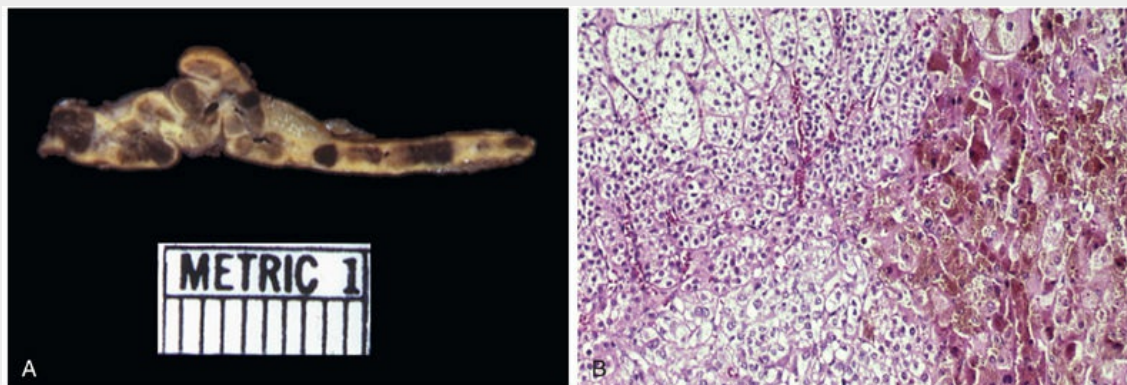



FIGURA 20.36 (A) Hiperplasia adrenocortical nodular pigmentada primária exibindo nódulos pigmentados proeminentes na glândula suprarrenal. (B) No exame histológico, os nódulos são compostos de células contendo pigmento de lipofuscina, vistas na parte direita do campo. (Cortesia do Dr. Aidan Carney, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)

Os adenomas ou carcinomas funcionantes do córtex suprarrenal não são morfologicamente distintos das neoplasias suprarrenais não funcionantes (discutidos posteriormente). Tanto as lesões benignas quanto as malignas são mais comuns em mulheres entre trinta a cinquenta anos de idade. Os **adenomas** adrenocorticais são tumores amarelados e rodeados por cápsulas finas ou bem desenvolvidas, e a maioria pesa menos de 30g (Fig. 20.37A). No exame microscópico, eles são compostos por células semelhantes às encontradas na zona fasciculada normal (Fig. 20.37B). Os **carcinomas** associados à síndrome de Cushing, por outro lado, tendem a ser maiores do que os adenomas. Estes tumores são massas não encapsuladas que frequentemente excedem 200 a 300g de peso, com todas as características anaplásicas do câncer, conforme será detalhado posteriormente. Com os tumores funcionantes, tanto os benignos como os malignos, o córtex suprarrenal adjacente e o córtex da glândula suprarrenal contralateral estão atróficos, como resultado da supressão do ACTH endógeno pelos elevados níveis de cortisol.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

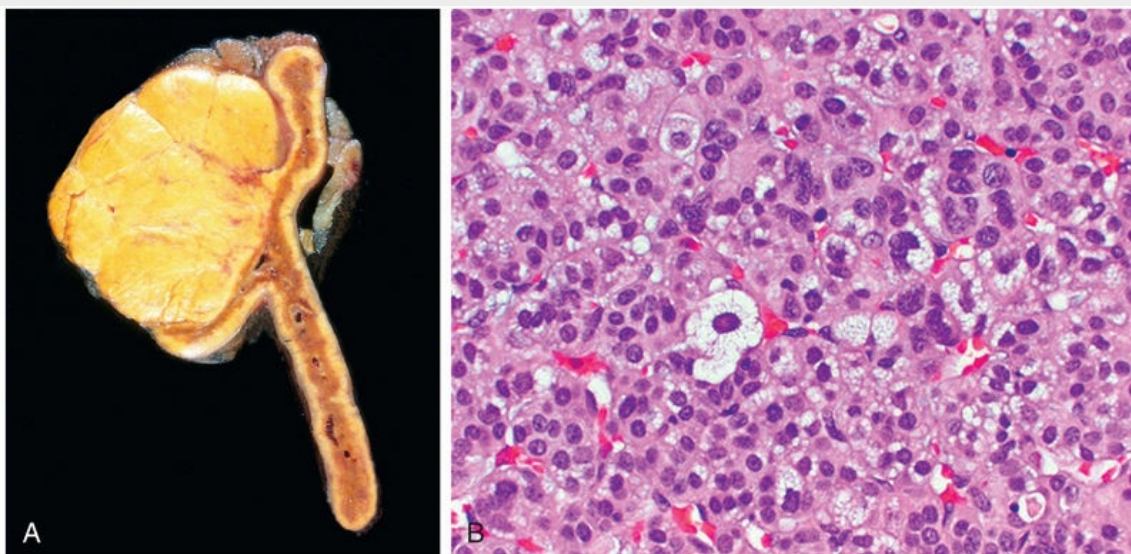



FIGURA 20.37 Adenoma adrenocortical. (A) O adenoma se distingue da hiperplasia nodular pela sua natureza solitária e circunscrita. O estado funcional de um adenoma adrenocortical não pode ser previsto a partir de sua aparência macro ou microscópica. (B) Características histológicas de um adenoma cortical suprarrenal. As células neoplásicas são vacuoladas devido à presença de lipídeos intracitoplasmáticos. Há moderado pleomorfismo nuclear. Atividade mitótica e necrose não são observadas.

Características Clínicas

Os sinais e sintomas da síndrome de Cushing representam uma exacerbação das ações conhecidas dos glicocorticoides. A síndrome de Cushing geralmente se desenvolve gradualmente e, como muitas outras anormalidades endócrinas, pode ser bastante sutil em seus estágios iniciais. Uma importante exceção desse início insidioso é a síndrome de Cushing associada a carcinomas de células pequenas do pulmão, quando o curso rápido da doença subjacente impede o desenvolvimento de muitas das características distintivas. As manifestações iniciais da síndrome de Cushing incluem *hipertensão* e *aumento de peso*. Com o tempo, a característica redistribuição centrípeta do tecido adiposo torna-se aparente, com resultante obesidade do tronco, *fácies* de lua e acúmulo de gordura na parte posterior do pescoço e nas costas ("corcova de búfalo"). O hipercortisolismo provoca atrofia seletiva das miofibras de contração rápida (tipo II), o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que resulta na diminuição da massa muscular e fraqueza proximal dos membros. Os glicocorticoides induzem a gliconeogênese e inibem a captação de glicose pelas células, resultando em diabetes secundário, com *hiperglicemia*, *glicosúria* e *polidipsia* associadas. Os efeitos catabólicos, decorrentes da resistência à insulina, sobre as proteínas causam perda de colágeno. Assim, a pele é fina, frágil e pode ser facilmente ferida; *estrias cutâneas* são particularmente comuns na área abdominal (Fig. 20.38). O cortisol também tem efeitos diversos sobre o metabolismo do cálcio que levam à reabsorção óssea, o que resulta no desenvolvimento de *osteoporose*, com consequente aumento da suscetibilidade a fraturas. Como os glicocorticoides reprimem a resposta imune, os pacientes com síndrome de Cushing também correm maior risco de uma variedade de infecções. As manifestações adicionais incluem *hirsutismo* e *anormalidades menstruais*, bem como uma série de *sintomas psiquiátricos*, incluindo mudanças de humor, depressão e psicose franca. A síndrome de Cushing extra-adrenal causada por secreção hipofisária ou ectópica de ACTH geralmente está associada ao aumento da pigmentação da pele secundária à atividade estimulante de melanócitos pela molécula de precursor de ACTH.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 20.38 Paciente com síndrome de Cushing. Os aspectos característicos incluem obesidade central, "*fácies* de lua cheia" e estrias abdominais. (Reproduzido com permissão de Lloyd RV, et al: Atlas of nontumor pathology: endocrine diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Na síndrome de Cushing hipofisária e ectópica, os níveis de ACTH estão elevados e a urina é caracterizada por elevados níveis de corticosteroides excretados. Em contraposição, os níveis de ACTH estão baixos na síndrome de Cushing secundária a tumores suprarrenais.

Resumo

Hipercortisolismo (síndrome de cushing)

- A causa mais comum do hipercortisolismo é a administração exógena de esteroides.
- O hipercortisolismo endógeno geralmente se deve, mais frequentemente, a um microadenoma hipofisário produtor de ACTH (*doença de Cushing*), seguido de neoplasias suprarrenais primárias (*hipercortisolismo independente de ACTH*) e produção paraneoplásica de ACTH por tumores (p. ex., carcinoma de pequenas células do pulmão).
- As características morfológicas na região suprarrenal incluem atrofia cortical bilateral (em doenças induzidas por esteroides exógenos), hiperplasia bilateral difusa ou nodular (achado mais comum na síndrome de Cushing endógena) ou uma neoplasia adrenocortical.

Hiperaldosteronismo

O hiperaldosteronismo é o termo genérico para um grupo de condições estreitamente relacionadas, caracterizadas por secreção crônica de aldosterona em excesso. O hiperaldosteronismo pode ser primário, ou pode ser secundário a uma causa extra-adrenal.

O *hiperaldosteronismo primário* refere-se à superprodução autônoma de aldosterona, que resulta em supressão do sistema renina-angiotensina e diminuição da atividade da renina plasmática. As

******ebook converter DEMO Watermarks*******

causas do hiperaldosteronismo primário são as seguintes (Fig. 20.39):

- *Hiperaldosteronismo idiopático bilateral*, caracterizado por hiperplasia nodular bilateral das glândulas suprarrenais. Esta é a causa subjacente mais comum do hiperaldosteronismo primário, representando cerca de 60% dos casos. A patogenia do hiperaldosteronismo idiopático não está clara, embora um subgrupo abrigue mutações da linhagem germinativa no gene *KCNJ5*, que codifica uma proteína do canal de potássio que é expressa na glândula suprarrenal.
- *Neoplasia adrenocortical*, seja um adenoma produtor de aldosterona (a causa mais comum) ou, raramente, um carcinoma adrenocortical. Em aproximadamente 35% dos casos, o hiperaldosteronismo primário é causado por um adenoma solitário secretor de aldosterona, uma condição chamada *síndrome de Conn*. As mutações somáticas de *KCNJ5* (discutidas anteriormente) também estão presentes em um subgrupo de adenomas secretores de aldosterona.
- Raramente, o hiperaldosteronismo familiar pode resultar de um defeito genético que leva à hiperatividade do *gene da aldosterona sintase, CYP11B2*.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Causa mais comum

Segunda causa mais comum

Adenoma

Hiperaldosteronismo idiopático

Aldosterona

Túbulo renal

Na

K

Vaso sanguíneo

Na é reabsorvido da urina tubular e de volta à corrente sanguínea

K

K move-se da corrente sanguínea para o túbulo e é excretado

HIPERTENSÃO

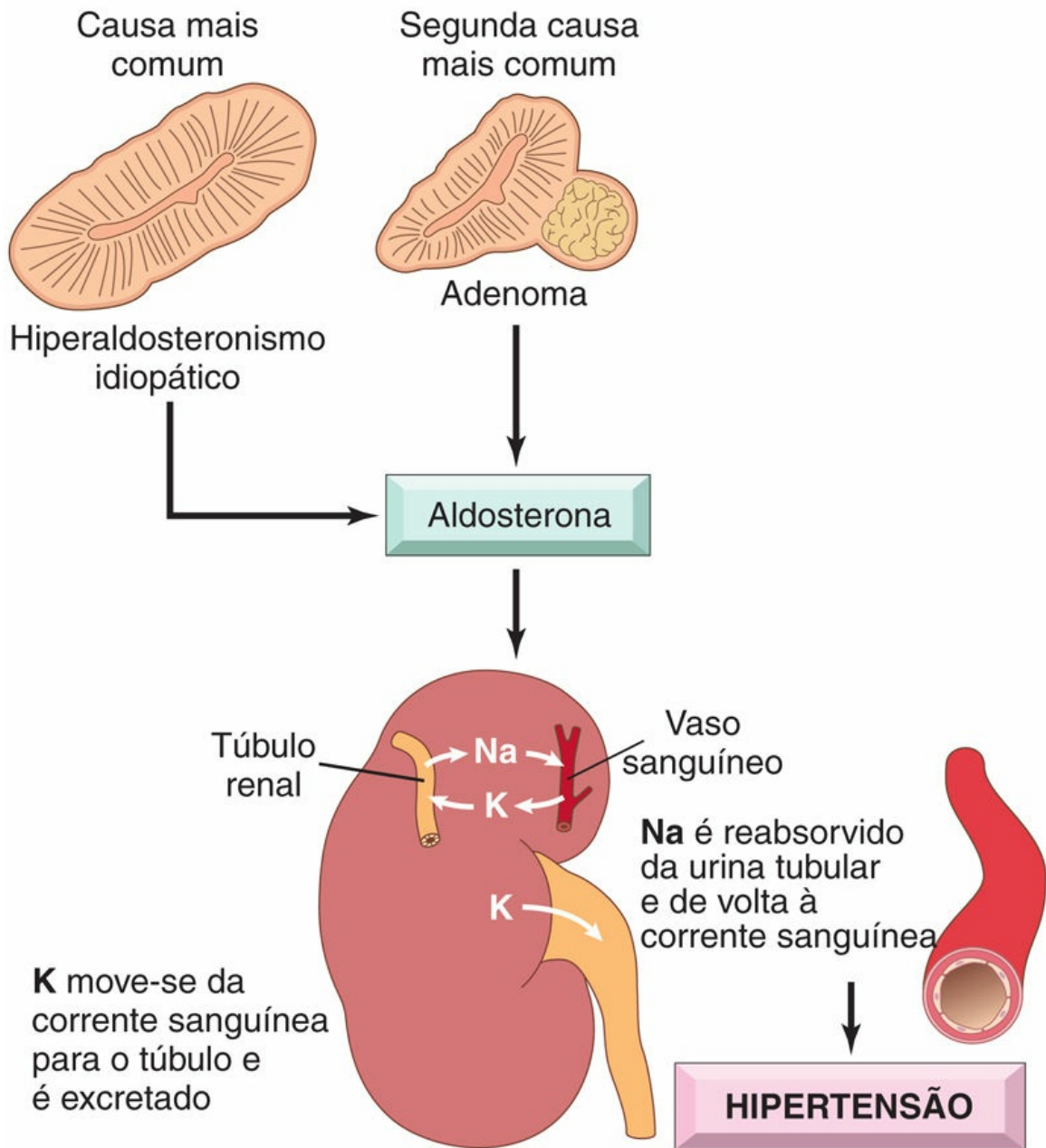



FIGURA 20.39 As principais causas de hiperaldosteronismo primário e seus principais efeitos sobre o rim.

No *hiperaldosteronismo secundário*, a liberação de aldosterona ocorre em resposta à ativação do sistema renina-angiotensina. Esta condição é caracterizada por *níveis aumentados de renina plasmática* e é encontrada em associação com:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Diminuição da perfusão renal (nefrosclerose arteriolar, estenose da artéria renal).
- Hipovolemia e edemas arteriais (insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, síndrome nefrótica).
- Gravidez (causada por aumentos, induzidos pelo estrogênio, do substrato da renina plasmática).

Morfologia

Os **adenomas produtores de aldosterona** são quase sempre lesões solitárias, pequenas (<2,0 cm de diâmetro) e bem circunscritas. São amarelados e brilhantes na seção cortada e, surpreendentemente, são compostos de células corticais repletas de lipídeos que se assemelham mais com as células da zona fasciculada que as células da zona glomerulosa (a fonte normal de aldosterona). Em geral, as células tendem a ser uniformes em tamanho e forma; ocasionalmente há algum pleomorfismo nuclear e celular. Uma característica distintiva dos adenomas produtores de aldosterona é a presença de inclusões citoplasmáticas eosinofílicas e laminadas, conhecidas como ***corpos de espironolactona***. Estes são tipicamente encontrados após o tratamento com o agente anti-hipertensivo espironolactona, que é o fármaco de escolha no tratamento do hiperaldosteronismo primário. Em comparação com os adenomas corticais associados à síndrome de Cushing, aqueles associados ao hiperaldosteronismo geralmente não suprimem a secreção de ACTH. Portanto, o córtex suprarrenal adjacente e o córtex da glândula contralateral não estão atróficos. A **hiperplasia idiopática bilateral** é marcada por hiperplasia difusa ou focal de células que se assemelham àquelas da zona glomerulosa normal.

Características Clínicas

A principal consequência clínica do hiperaldosteronismo é a hipertensão. Com uma taxa de prevalência estimada em 5% a 10% entre pacientes hipertensos não selecionados, o hiperaldosteronismo primário pode

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ser a causa mais comum de hipertensão secundária (ou seja, hipertensão secundária a uma causa identificável). Os efeitos em longo prazo da hipertensão induzida pelo hiperaldosteronismo são comprometimento cardiovascular (p. ex., hipertrofia do ventrículo esquerdo e volumes diastólicos reduzidos) e um aumento na prevalência de eventos adversos como acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio. A *hipocalemia* resulta da perda renal de potássio e, quando presente, pode causar uma variedade de manifestações neuromusculares, incluindo fraqueza, parestesias, distúrbios visuais e, ocasionalmente, tetania franca. A hipocalemia foi considerada uma característica obrigatória do hiperaldosteronismo primário, mas, agora, quase 50% dos pacientes normocalêmicos estão sendo diagnosticados em grande parte devido à detecção precoce.

No hiperaldosteronismo primário, o tratamento varia de acordo com a causa. Os adenomas são passíveis de excisão cirúrgica. Em contraposição, a intervenção cirúrgica não é muito benéfica nos pacientes com hiperaldosteronismo primário devido à hiperplasia bilateral, que geralmente ocorre em crianças e adultos jovens. Esses pacientes se beneficiam mais do tratamento medicamentoso com um *antagonista da aldosterona*, como a espironolactona. O tratamento do hiperaldosteronismo secundário baseia-se na correção da causa subjacente à hiperestimulação do sistema renina-angiotensina.

Síndromes Adrenogenitais

As síndromes adrenogenitais referem-se a um grupo de distúrbios causados pelo excesso de androgênios, que pode resultar de uma série de etiologias, incluindo distúrbios gonadais primários e vários distúrbios suprarrenais primários. O córtex suprarrenal secreta dois compostos – dehidroepiandrosterona e androstenediona – que requerem conversão em testosterona nos tecidos periféricos para os seus efeitos androgênicos. Ao contrário dos androgênios gonadais, a formação de androgênios suprarrenais é regulada pelo ACTH; assim, a secreção excessiva pode apresentar-se como uma síndrome isolada ou em combinação com características da doença de Cushing. As causas suprarrenais do excesso de androgênios incluem *neoplasias*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

adrenocorticais e um grupo incomum de distúrbios designados coletivamente como *hiperplasia suprarrenal congênita (HSC)*. As neoplasias adrenocorticais associadas aos sintomas de excesso de androgênios (*virilização*) têm mais probabilidades de serem carcinomas que adenomas. Eles são morfologicamente idênticos a outras neoplasias corticais funcionantes ou não funcionantes.

A HSC representa um grupo de distúrbios autossômicos recessivos, cada um caracterizado por um defeito hereditário em uma enzima envolvida na biossíntese de esteroides suprarrenais, em particular o cortisol. Nestas condições, a diminuição na produção de cortisol resulta em um aumento compensatório na secreção de ACTH devido à ausência da inibição por *feedback*. A hiperplasia suprarrenal resultante acarreta produção aumentada de esteroides precursores do cortisol, que são então canalizados para a síntese de androgênios com atividade virilizante. Certos defeitos enzimáticos também podem prejudicar a secreção de aldosterona, adicionando perda de sais à síndrome virilizante. *O defeito enzimático mais comum na HSC é a deficiência de 21-hidroxilase*, que representa mais de 90% dos casos. A deficiência de 21-hidroxilase pode variar em grau, indo desde a ausência total a uma perda discreta, dependendo da natureza da mutação subjacente. Nas glândulas suprarrenais, o cortisol, a aldosterona e os esteroides sexuais são sintetizados a partir do colesterol através de vários intermediários. A 21-hidroxilase é necessária para a síntese de cortisol e da aldosterona, mas não dos esteroides sexuais. Assim, uma deficiência desta enzima reduz a síntese de cortisol e de aldosterona e desvia os precursores comuns para a via do esteroide sexual.

Morfologia

Em todos os casos de HSC, as suprarrenais são **bilateralmente hiperplásicas**, às vezes aumentando de 10 a 15 vezes seus pesos normais. O córtex suprarrenal está espessado e nodular, e ao corte, o córtex alargado aparece acastanhado como resultado da depleção de lipídeos. As células proliferativas são, em sua maioria, células

******ebook converter DEMO Watermarks*******

compactas e eosinofílicas misturadas com células claras repletas de lipídeos. Há a presença de hiperplasia de células corticotróficas (produtoras de ACTH) na hipófise anterior na maioria dos pacientes.

Características Clínicas

As manifestações clínicas de HSC são determinadas pela deficiência enzimática específica e incluem anormalidades relacionadas com o excesso de androgênios, com ou sem deficiência de aldosterona e glicocorticoides. Dependendo da natureza e da gravidade do defeito enzimático, o aparecimento de sintomas clínicos pode ocorrer no período perinatal, no final da infância ou (menos comumente) na idade adulta.

Na deficiência de 21-hidroxilase, a atividade androgênica excessiva causa sinais de masculinização nas mulheres, que vão desde hipertrofia do clitóris e pseudo-hermafroditismo em lactentes até oligomenorreia, hirsutismo e acne em meninas pós-púberes. Nos homens, o excesso de androgênios está associado ao aumento da genitália externa e outras evidências de puberdade precoce em pacientes jovens. A maioria dos homens com HSC é fértil, mas alguns têm falha no desenvolvimento das células de Leydig e oligospermia. Em aproximadamente um terço dos indivíduos com deficiência da 21-hidroxilase, o defeito enzimático é suficientemente grave para produzir deficiência de aldosterona, com a perda resultante de sal (sódio). A deficiência concomitante de cortisol faz com que os indivíduos com HSC corram risco de insuficiência suprarrenal aguda (discutida mais adiante).

Deve-se suspeitar de HSC em qualquer recém-nascido com genitália ambígua. A deficiência enzimática grave na infância pode ser uma condição potencialmente fatal, com vômitos, desidratação e perda de sal. Nas variantes mais brandas, as mulheres podem apresentar-se com atraso na menarca, oligomenorreia ou hirsutismo. Em todos os casos, deve-se excluir uma neoplasia ovariana produtora de androgênio. O tratamento da HSC é feito com glicocorticoides exógenos, que, além de fornecerem os níveis adequados de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

glicocorticoides, também suprimem os níveis de ACTH, diminuindo, desta forma, a síntese excessiva de hormônios esteroides responsáveis por muitas das anormalidades clínicas. É necessária uma suplementação com mineralocorticoides nas variantes da HSC com perda de sal.

Resumo

Síndromes adrenogenitais

- O córtex suprarrenal pode secretar excesso de androgênios em dois contextos: neoplasias adrenocorticais (geralmente carcinomas *virilizantes*) ou hiperplasia suprarrenal congênita (HSC).
- A HSC consiste em um grupo de distúrbios autossômicos recessivos caracterizados por defeitos na biossíntese de esteroides, geralmente o cortisol; o subtipo mais comum é causado pela deficiência da enzima 21-hidroxilase.
- A redução da produção de cortisol causa um aumento compensatório da secreção de ACTH, o que, por sua vez, estimula a produção de androgênios. Os androgênios têm efeitos virilizantes, incluindo masculinização em mulheres (genitália ambígua, oligomenorreia, hirsutismo), puberdade precoce em homens e, em alguns casos, perda de sal (sódio) e hipotensão.
- A hiperplasia bilateral do córtex suprarrenal é característica.

Insuficiência suprarrenal

A insuficiência, ou hipofunção, adrenocortical pode ser causada tanto por doença suprarrenal primária (hipoadrenalismo primário) quanto pela estimulação reduzida das suprarrenais resultante da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

deficiência de ACTH (hipoadrenalismo secundário). A insuficiência adrenocortical primária pode ser *aguda* (chamada crise adrenal) ou *crônica* (*doença de Addison*).

Insuficiência Adrenocortical Aguda

A insuficiência adrenocortical aguda ocorre mais comumente nos quadros clínicos listados na Tabela 20.7. Indivíduos com insuficiência adrenocortical crônica podem desenvolver uma crise aguda após qualquer estresse que sobrecarregue suas reservas fisiológicas limitadas. Em pacientes mantidos com corticosteroides exógenos, a retirada rápida dos esteroides ou a incapacidade de aumentar as doses de esteroides em resposta a um estresse agudo podem precipitar uma crise adrenal semelhante, devido à incapacidade das glândulas suprarrenais atróficas de produzirem hormônios glicocorticoides. A *hemorragia suprarrenal maciça* pode destruir suficientemente o córtex suprarrenal para causar insuficiência adrenocortical aguda. Esta condição pode ocorrer em pacientes mantidos em terapia anticoagulante, em pacientes no período pós-operatório que desenvolvem coagulação intravascular disseminada, durante a gravidez e em pacientes que sofrem de sepse devastadora; neste último contexto, a condição é conhecida como *síndrome de Waterhouse-Friderichsen* (Fig. 20.40). Esta síndrome catastrófica é classicamente associada à septicemia por *Neisseria meningitidis*, mas também pode ser causada por outros organismos. A síndrome de Waterhouse-Friderichsen pode ocorrer em qualquer idade, mas é um pouco mais comum em crianças. A base para a hemorragia suprarrenal continua indeterminada, mas pode ser atribuída à semeadura bacteriana direta de pequenos vasos na região suprarrenal, ao desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada (Cap. 4), vasculite induzida por endotoxina ou alguma forma de vasculite por hipersensibilidade.

Tabela 20.7

Causas da Insuficiência Suprarrenal

Agudas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Síndrome de Waterhouse-Friderichsen

Retirada súbita de terapia de longa duração com corticosteroides

Estresse em pacientes com insuficiência suprarrenal crônica subjacente

Crônicas

Adrenalite autoimune (60-70% dos casos em países desenvolvidos) – inclui SPA1 (mutações em *AIRE*) e SPA2 (poligênica)

- Infecções
  - Tuberculose
  - Síndrome da imunodeficiência adquirida
  - Infecções fúngicas

Hemocromatose

Sarcoidose

Amiloidose sistêmica

Doença metastática

SPA1, *SPA2*, síndrome poliendócrina autoimune tipos 1 e 2; *AIRE*, gene regulador autoimune.

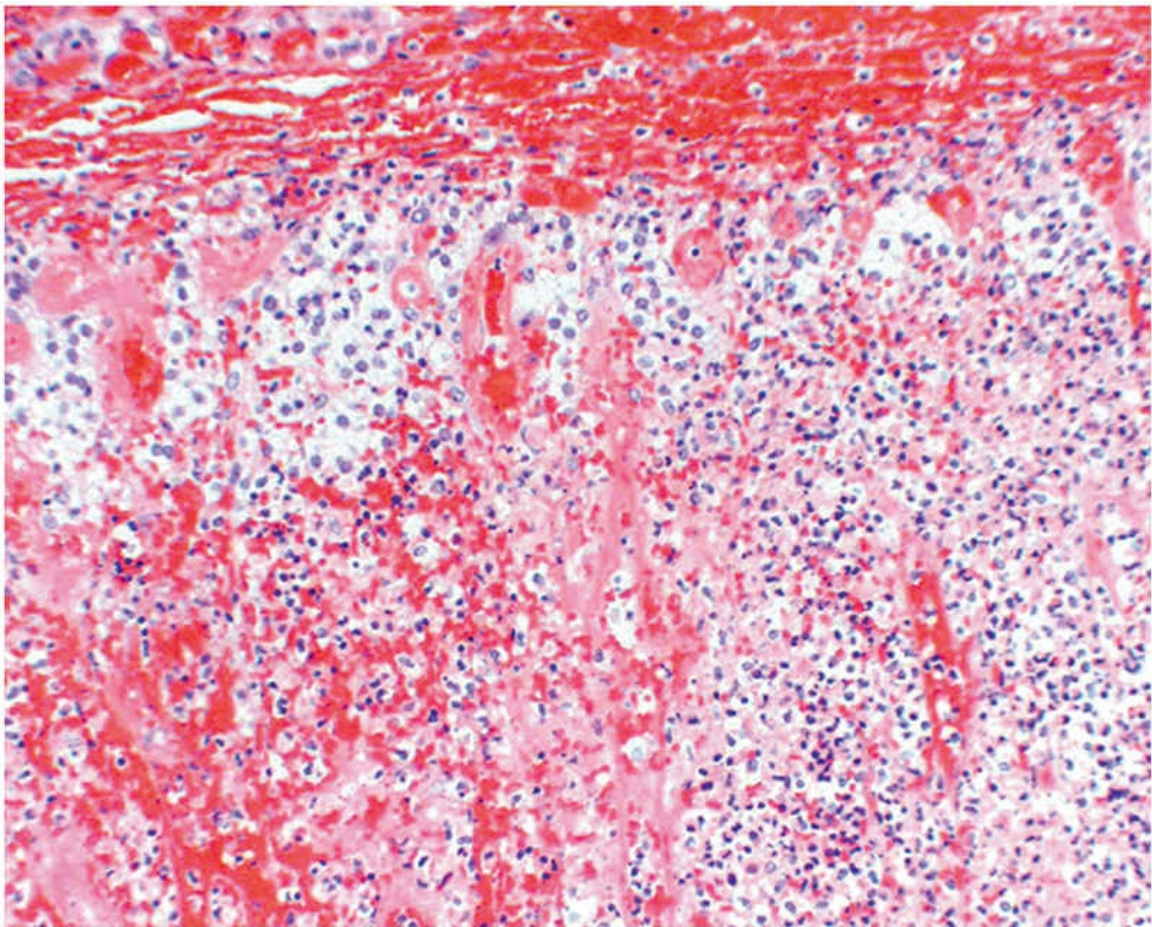



FIGURA 20.40 Síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Hemorragia suprarrenal bilateral em um lactente com sepse devastadora, resultando em insuficiência suprarrenal aguda. Na necrópsia, as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

glândulas suprarrenais apresentaram-se macroscopicamente hemorrágicas e retraídas; nesta fotomicrografia, pouca arquitetura cortical residual é discernível.

Insuficiência Adrenocortical Crônica: Doença de Addison

A doença de Addison, ou insuficiência adrenocortical crônica, é um distúrbio incomum resultante da destruição progressiva do córtex da suprarrenal. Mais de 90% de todos os casos são atribuíveis a um dos quatro distúrbios: *adrenalite autoimune, tuberculose, síndrome da imunodeficiência adquirida* (AIDS) ou *câncer metastático* (Tabela 20.7).

- A *adrenalite autoimune* é responsável por 60% a 70% dos casos e é, de longe, a causa mais comum de insuficiência suprarrenal primária em países onde as causas infecciosas são incomuns. Como o nome indica, há destruição autoimune das células produtoras de esteroides, e autoanticorpos para várias enzimas esteroidogênicas importantes foram detectados nos pacientes afetados. A adrenalite autoimune pode ocorrer em associação com várias *s*índromes *p*oliendócrinas *a*utoimunes (SPA) distintas. A mais bem caracterizada dessas é SPA1 (síndromes poliendócrinas autoimunes do tipo 1), que é causada por mutações do gene *regulador autoimune (AIRE)* no cromossomo 21. Caracteriza-se por candidíase mucocutânea e anormalidades da pele, esmalte dentário e unhas (distrofia ectodérmica) que ocorrem em associação com uma combinação de distúrbios autoimunes órgão-específicos, resultando na destruição dos órgãos-alvo. A proteína AIRE está envolvida na expressão de antígenos de tecido no timo e na eliminação de células T específicas para esses antígenos (Cap. 5). Os indivíduos com SPA1 desenvolvem autoanticorpos contra IL-17 e IL-22, que são as principais citocinas efetoras secretadas pelas células T_H17 (Cap. 5). Como essas duas citocinas derivadas de T_H17 são cruciais para a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

defesa contra infecções fúngicas, os pacientes afetados desenvolvem candidíase mucocutânea crônica.

- *Infecções*, particularmente a tuberculose e aquelas produzidas por fungos, também podem causar insuficiência adrenocortical crônica primária. A adrenalite tuberculosa, que já representou cerca de 90% dos casos de doença de Addison, tornou-se menos comum com o aperfeiçoamento da terapia antituberculose. Com o ressurgimento da tuberculose principalmente por causa da infecção pelo HIV e pela imunodeficiência, esta causa de deficiência suprarrenal deve ser levada em consideração. Quando presente, a adrenalite tuberculosa costuma estar associada à infecção ativa em outros locais, particularmente nos pulmões e no trato geniturinário. Entre os fungos, as infecções disseminadas causadas por *Histoplasma capsulatum* e *Coccidioides immitis* também podem resultar em insuficiência adrenocortical crônica. Os pacientes com AIDS apresentam risco mais elevado de desenvolver insuficiência suprarrenal por várias outras complicações infecciosas (citomegalovírus, *Mycobacterium avium-intracellulare*) e não infecciosas (sarcomas de Kaposi) de sua doença.
- As *neoplasias metastáticas* que envolvem as suprarrenais são outra causa potencial de insuficiência suprarrenal. As glândulas suprarrenais são um local bastante comum para metástases em pacientes com carcinomas disseminados, que por vezes destroem suficientemente o córtex suprarrenal para produzir um grau de insuficiência suprarrenal. Os carcinomas do pulmão e da mama são a fonte de uma maioria das metástases nas suprarrenais.

Insuficiência Adrenocortical Secundária

Qualquer distúrbio do hipotálamo e da hipófise que reduza a produção de ACTH, como câncer metastático, infecção, infarto ou irradiação, leva a uma síndrome de hipoadrenalismo com muitas semelhanças com a doença de Addison. A deficiência de ACTH pode

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ocorrer de forma isolada, mas em alguns casos, é apenas uma parte do pan-hipopituitarismo, associado a múltiplas deficiências do hormônio hipofisário. Em pacientes com doença primária, a destruição do córtex suprarrenal impede uma resposta ao ACTH administrado exogenamente na forma de níveis plasmáticos aumentados de cortisol. Em contraposição, a insuficiência adrenocortical secundária caracteriza-se por ACTH sérico baixo e por um aumento imediato dos níveis plasmáticos de cortisol em resposta à administração de ACTH.

Morfologia

A aparência das glândulas suprarrenais varia de acordo com a causa da insuficiência adrenocortical. No **hipoadrenalismo secundário**, as glândulas suprarrenais estão reduzidas a pequenas estruturas achatadas, que normalmente mantêm sua cor amarelada devido a uma pequena quantidade de lipídeos residuais. Uma borda fina e uniforme de córtex amarelado e atrófico rodeia uma medula central e intacta. A avaliação histológica revela atrofia de células corticais com perda de lipídeos citoplasmáticos, particularmente na zona fasciculada e na zona reticular. A **adrenalite autoimune primária** é caracterizada por glândulas irregularmente contraídas, que podem ser extremamente difíceis de serem identificadas dentro do tecido adiposo suprarrenal. No exame histológico, o córtex contém apenas células corticais residuais dispersas em uma rede colapsada de tecido conjuntivo. Um infiltrado linfoide variável está presente no córtex e pode se estender para a medula subjacente (Fig. 20.41). Salvo isso, a medula encontra-se preservada. Na **tuberculose ou doenças fúngicas**, a arquitetura suprarrenal pode estar apagada por uma reação inflamatória granulomatosa idêntica à encontrada em outros locais de infecção. Quando o hipoadrenalismo é causado por **carcinoma metastático**, as glândulas suprarrenais estão aumentadas, e sua arquitetura normal está obscurecida pela neoplasia infiltrante.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

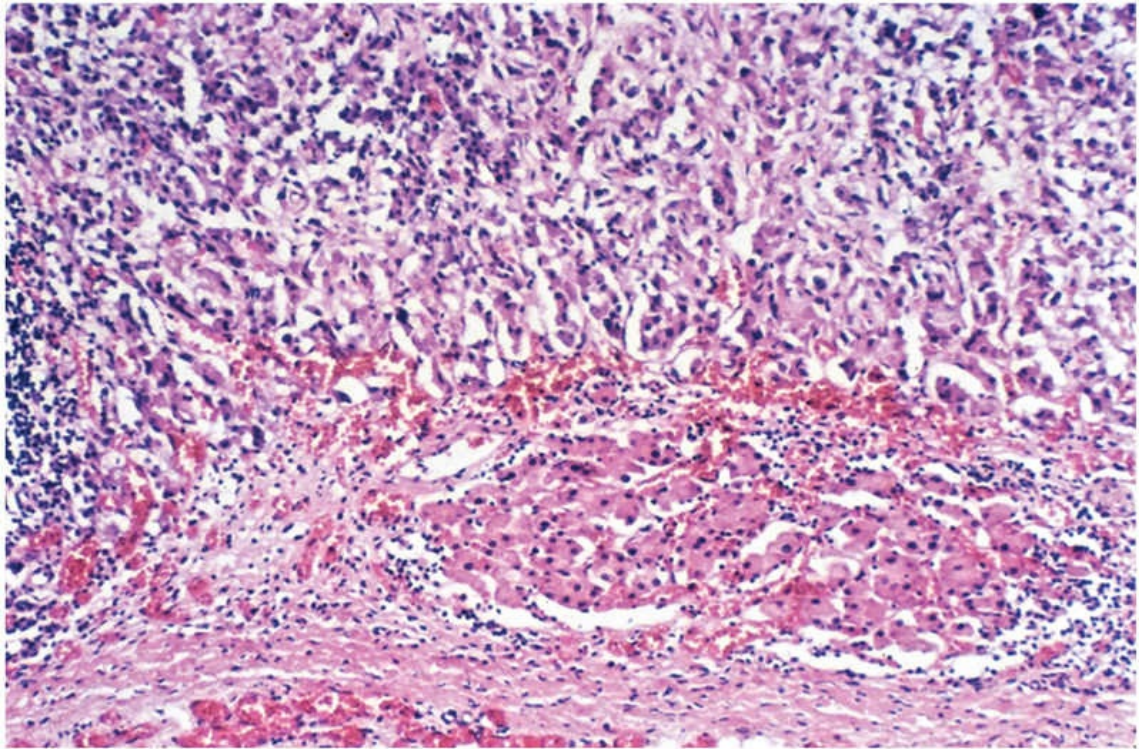



FIGURA 20.41 Adrenalite autoimune. Além da perda de todas as células corticais, exceto por uma borda subcapsular delas, há um extenso infiltrado de células mononucleares.

Características Clínicas

Em geral, as manifestações clínicas de insuficiência adrenocortical não aparecem até que pelo menos 90% do córtex suprarrenal tenha sido comprometido. As manifestações iniciais geralmente incluem fraqueza progressiva e fatigabilidade fácil, que podem ser descartadas como queixas não específicas. Os *distúrbios gastrointestinais* são comuns e envolvem anorexia, náuseas, vômitos, perda ponderal e diarreia. Em pacientes com doença suprarrenal primária, os níveis aumentados de hormônio precursor de ACTH estimulam os melanócitos, o que resulta na *hiperpigmentação* da pele e das superfícies mucosas. Região facial, axilas, mamilos, aréolas e períneo são locais particularmente comuns de hiperpigmentação. Por outro lado, a hiperpigmentação não é observada em pacientes com insuficiência adrenocortical secundária, porque não há elevação dos níveis de hormônio melanotrópico. A diminuição da atividade

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mineralocorticoide (aldosterona), em pacientes com insuficiência suprarrenal primária, resulta em retenção de potássio e perda de sódio, com consequentes *hipercalemia*, *hiponatremia*, *depleção de volume* e *hipotensão*, enquanto o hipoadrenalismo secundário caracteriza-se pela produção deficiente de cortisol e de androgênios, mas com síntese normal ou quase normal de aldosterona. Ocasionalmente, pode ocorrer hipoglicemia, como resultado da deficiência de glicocorticoides e da gliconeogênese prejudicada. É mais comum em lactentes e crianças do que em adultos. Estresses tais como infecções, trauma ou procedimentos cirúrgicos nos pacientes afetados, podem precipitar uma crise adrenal aguda, manifestada por vômitos intratáveis, dor abdominal, hipotensão, coma e colapso vascular. A morte acontece rapidamente, a menos que os corticosteroides sejam imediatamente repostos.

Resumo

Insuficiência adrenocortical (hipoadrenalismo)

- A insuficiência adrenocortical primária pode ser aguda (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) ou crônica (doença de Addison).
- A insuficiência suprarrenal crônica no mundo ocidental frequentemente se dá após adrenalite autoimune, que ocorre no contexto das síndromes autoimunes poliendócrinas.
- A tuberculose e as infecções devido a agentes patogênicos oportunistas, associados ao vírus da imunodeficiência humana e a tumores metastáticos para as glândulas suprarrenais, são as outras causas importantes de hipoadrenalismo crônico.
- Os pacientes geralmente apresentam fadiga, fraqueza e distúrbios gastrointestinais. A insuficiência adrenocortical primária também se caracteriza por níveis elevados de ACTH associados à pigmentação da pele.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Neoplasias adrenocorticais

Deveria ser evidente, a partir da discussão sobre a hiperfunção adrenocortical, que as neoplasias adrenais funcionantes podem ser responsáveis por qualquer das várias formas de hiperadrenalismo. **Embora os adenomas funcionantes sejam associados com mais frequência ao hiperaldosteronismo e à síndrome de Cushing, é mais provável que uma neoplasia virilizante seja um carcinoma.** Nem todas as neoplasias adrenocorticais, no entanto, elaboram hormônios esteroides. Determinar se uma neoplasia cortical é funcionante ou não tem como base a avaliação clínica e a medição do hormônio ou de seus metabólitos em laboratório.

Morfologia

Os **adenomas adrenocorticais** foram descritos anteriormente nas discussões sobre síndrome de Cushing e hiperaldosteronismo. A maioria dos adenomas corticais não causa hiperfunção e costumam ser encontrados como achados incidentais no momento da necrópsia ou durante o exame de imagem abdominal em razão de uma causa não relacionada. Na verdade, a denominação meio jocosa de **"incidentaloma adrenal"** se introduziu no léxico médico para descrever esses tumores descobertos incidentalmente. Ao corte, os adenomas costumam ser amarelados a amarelo-acastanhados, devido à presença de lipídeos dentro das células neoplásicas (Fig. 20.37). Como regra geral, eles são pequenos, com uma média de 1 a 2 cm de diâmetro. No exame microscópico, os adenomas são compostos de células semelhantes às que povoam o córtex suprarrenal normal. Tal como acontece com outros tumores endócrinos, é possível encontrar pleomorfismo em tumores benignos e não é um marcador confiável de malignidade.

Carcinomas adrenocorticais são neoplasias raras que podem ocorrer em qualquer idade, inclusive na infância. Duas raras causas hereditárias de carcinomas adrenocorticais são a síndrome de Li-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Fraumeni (Cap. 6) e a síndrome de Beckwith- Wiedemann (Cap. 7). Na maioria dos casos, os carcinomas adrenocorticais são lesões grandes e invasivas que destroem a glândula suprarrenal nativa. Ao corte, os carcinomas adrenocorticais são tipicamente lesões mal demarcadas e variadas, contendo áreas de necrose, hemorragia e alterações císticas (Fig. 20.42). O exame microscópico costuma mostrar que esses tumores são compostos por células bem diferenciadas que se assemelham às observadas em adenomas corticais ou células bizarras pleomórficas, o que pode ser difícil de distinguir das células de um carcinoma indiferenciado metastático para a glândula suprarrenal (Fig. 20.43). Os cânceres adrenais têm uma forte tendência a invadir a veia suprarrenal, veia cava e vasos linfáticos. Metástases para os linfonodos regionais e periaórticos são comuns, assim como a disseminação hematogênica distante para os pulmões e outras vísceras. Metástases ósseas são incomuns. A sobrevida média do paciente é de cerca de 2 anos. Vale ressaltar que **os carcinomas metastáticos para o córtex suprarrenal são significativamente mais frequentes do que um carcinoma adrenocortical primário.**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

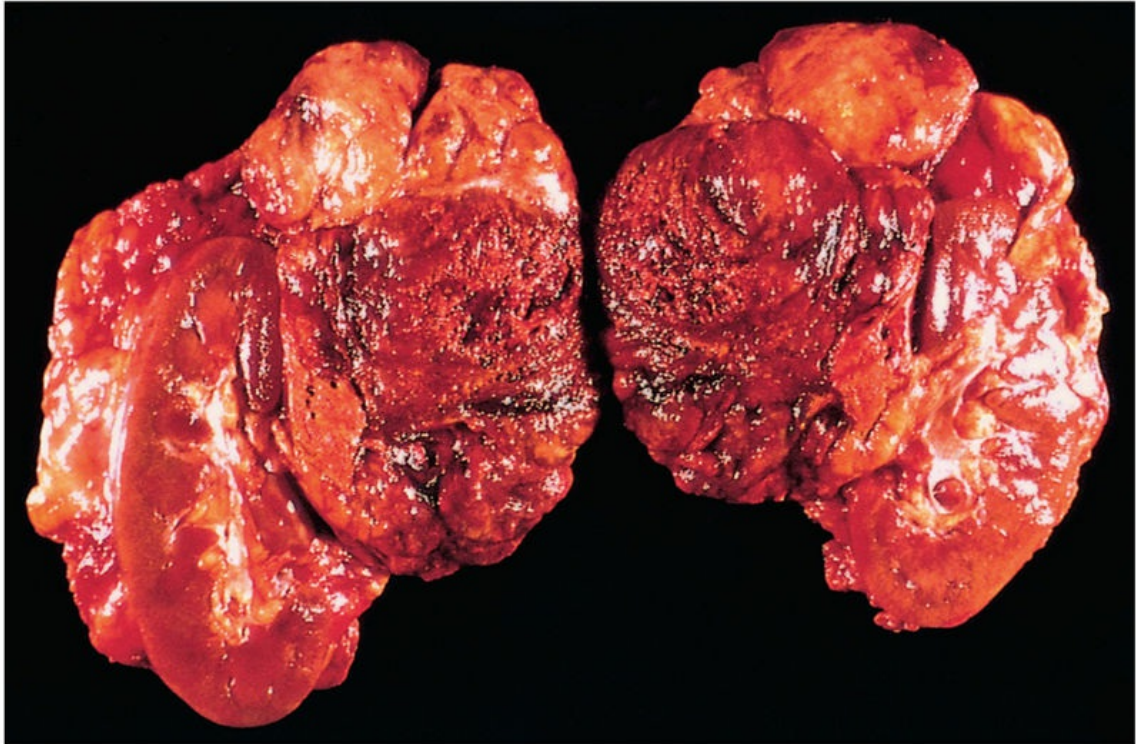



FIGURA 20.42 Carcinoma suprarrenal. O tumor reduz o tamanho do rim e comprime o polo superior. Ele é, em grande parte, hemorrágico e necrótico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

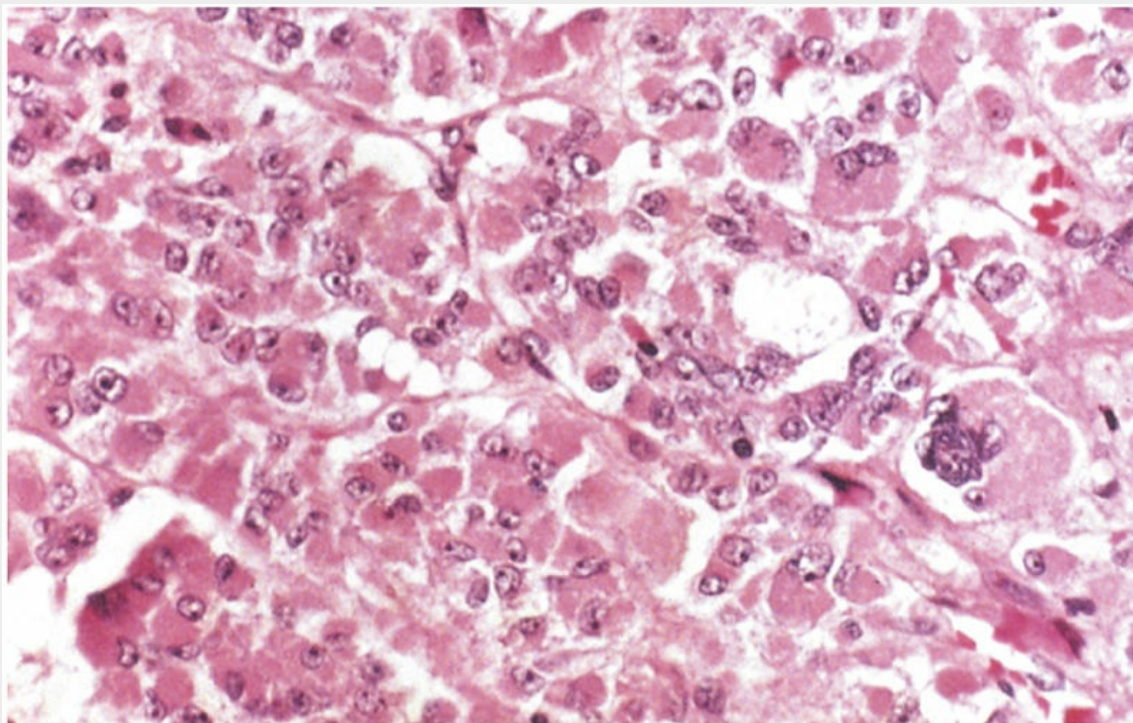



FIGURA 20.43 Carcinoma suprarrenal com marcante anaplasia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Medula Suprarrenal

A medula suprarrenal é distinta do córtex suprarrenal quanto ao desenvolvimento embriológico, aspectos funcionais e estruturais. É povoada por células derivadas da crista neural (células cromafins) e suas células de suporte (sustentaculares). As *células cromafins* são assim chamadas devido à sua cor marrom-escura após a exposição ao dicromato de potássio. Elas sintetizam e secretam catecolaminas em resposta a sinais de fibras nervosas pré-ganglionares no sistema nervoso simpático. Coleções similares de células estão distribuídas por todo o corpo no sistema paraganglionar extra-adrenal. As doenças mais importantes da medula suprarrenal são as neoplasias, que incluem neoplasias neuronais (incluindo neuroblastomas e tumores de células ganglionares mais maduras) e neoplasias compostas por células cromafins (feocromocitomas).

Tumores da medula suprarrenal

Feocromocitoma

Os feocromocitomas são neoplasias compostas por células cromafins, os quais, como seus equivalentes não neoplásicos, sintetizam e liberam catecolaminas e, em alguns casos, outros hormônios peptídicos. Estes tumores são de especial importância porque, embora incomuns, eles (assim como os adenomas secretores de aldosterona) dão origem a uma forma de hipertensão cirurgicamente corrigível.

Os feocromocitomas geralmente seguem uma conveniente "regra dos 10":

- *10% dos feocromocitomas são extra-adrenais*, ocorrendo em locais como o órgão de Zuckerkandl e o corpo carotídeo, onde geralmente são chamados *paragangliomas*, em vez de feocromocitomas;
- *10% dos feocromocitomas adrenais são bilaterais*; esta proporção

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pode aumentar para até 50%, nos casos que estão associados a síndromes familiares;

- *10% dos feocromocitomas adrenais são malignos*, embora a hipertensão associada represente uma complicação importante e potencialmente letal até mesmo de tumores benignos. A malignidade manifesta é um pouco mais comum em tumores que surgem em locais extra-adrenais;
- *10% dos feocromocitomas adrenais não estão associados à hipertensão*. Dos 90% que apresentam hipertensão, cerca de dois terços apresentam episódios “paroxísticos” associados ao aumento súbito da pressão arterial e palpitações, o que às vezes podem ser fatais.

Uma regra “tradicional” dos 10% que foi modificada pertence aos casos familiares. Reconhece-se hoje que *até 25% dos indivíduos com feocromocitomas e paragangliomas possuem uma mutação da linhagem germinativa* em um dos seis genes conhecidos, incluindo o *RET*, que causam as síndromes MEN do tipo 2 (descrito mais adiante); NF1, que causa a neurofibromatose do tipo 1 (Cap. 22); VHL, que causa a doença de von Hippel-Lindau (Caps. 14 e 23); e três genes que codificam subunidades dentro do complexo succinato desidrogenase *(SDHB, SDHC e SDHD)*, que está envolvido no transporte de elétrons da mitocôndria e detecção de oxigênio. Postula-se que a perda de função em uma ou mais dessas subunidades causa estabilização do fator de transcrição induzível por hipóxia 1α (HIF-1α), promovendo a tumorigênese.

Morfologia

Os feocromocitomas variam de tamanho, indo desde lesões pequenas e circunscritas, confinadas às suprarrenais, a grandes massas hemorrágicas, pesando vários quilogramas. Ao corte, os feocromocitomas menores são lesões amareladas e bem definidas que comprimem a glândula suprarrenal adjacente (Fig. 20.44). Lesões maiores tendem a ser hemorrágicas, necróticas e císticas, e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tipicamente destroem a glândula suprarrenal. A incubação de tecido fresco com soluções de dicromato de potássio deixa o tumor com uma coloração marrom-escura, como destacado anteriormente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

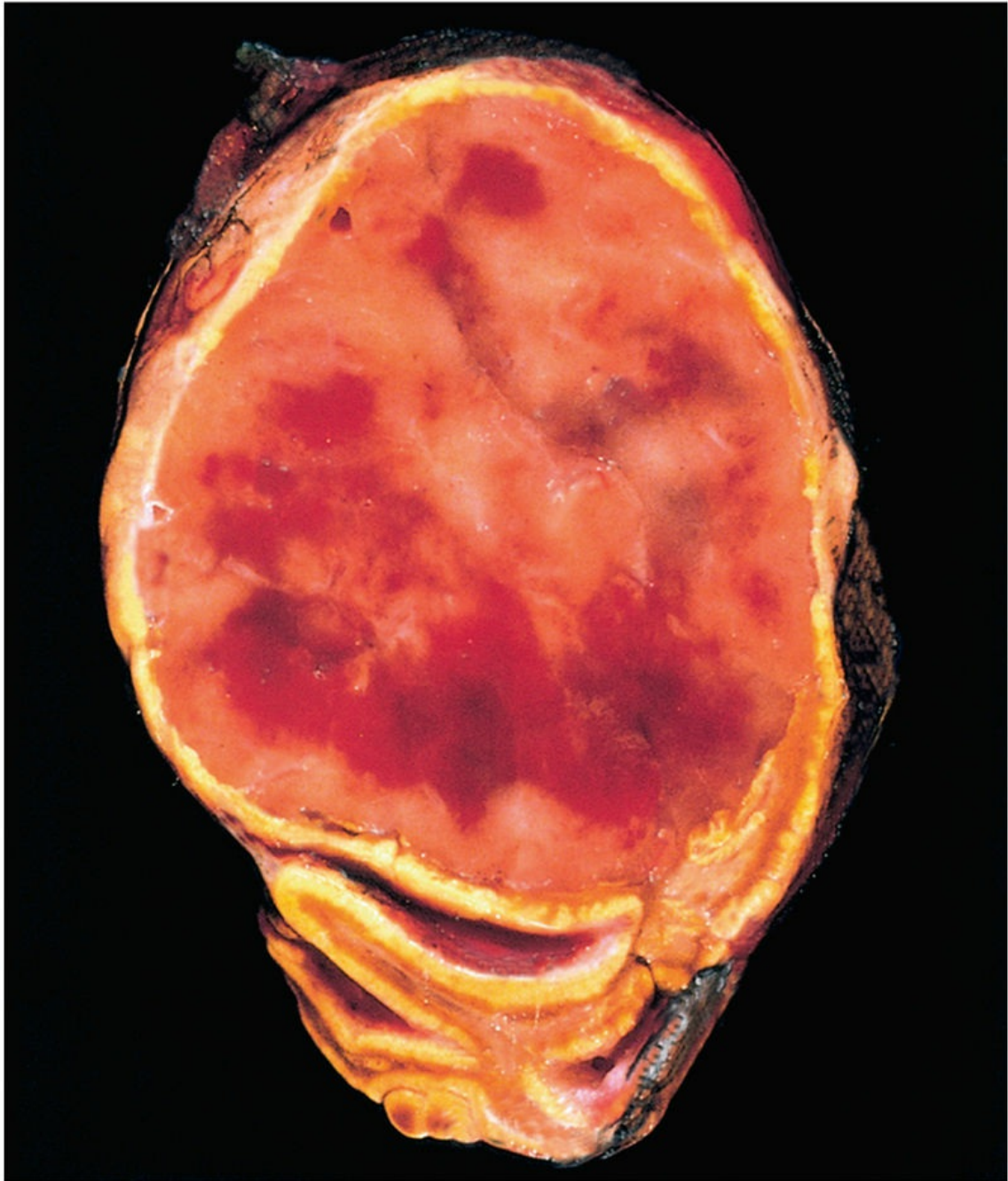



FIGURA 20.44 Feocromocitoma. O tumor está envolto por um córtex adelgaçado e exibe áreas de hemorragia. Observa-se a glândula suprarrenal residual em forma de vírgula (*parte inferior*).

No exame microscópico, os feocromocitomas são compostos de células cromafins poligonais a fusiformes e suas células de suporte, separadas em pequenos ninhos, por uma vasta rede vascular (Fig. 20.45). O citoplasma das células neoplásicas muitas vezes tem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

uma aparência finamente granular, mais bem demonstrada por colorações prata, devido à presença de grânulos contendo catecolaminas. A microscopia eletrônica revela números variáveis de grânulos eletrodensos limitados por membrana, que representam catecolaminas e, às vezes, outros peptídeos. Os núcleos das células neoplásicas são, muitas vezes, bastante pleomórficos. Tanto a invasão capsular como vascular, bem como o pleomorfismo celular, podem ser encontradas em algumas lesões benignas. **Desta forma, o diagnóstico definitivo de malignidade em feocromocitomas fundamenta-se na presença de metástases.** Estas podem envolver linfonodos regionais, bem como locais mais distantes, incluindo fígado, pulmão e osso.

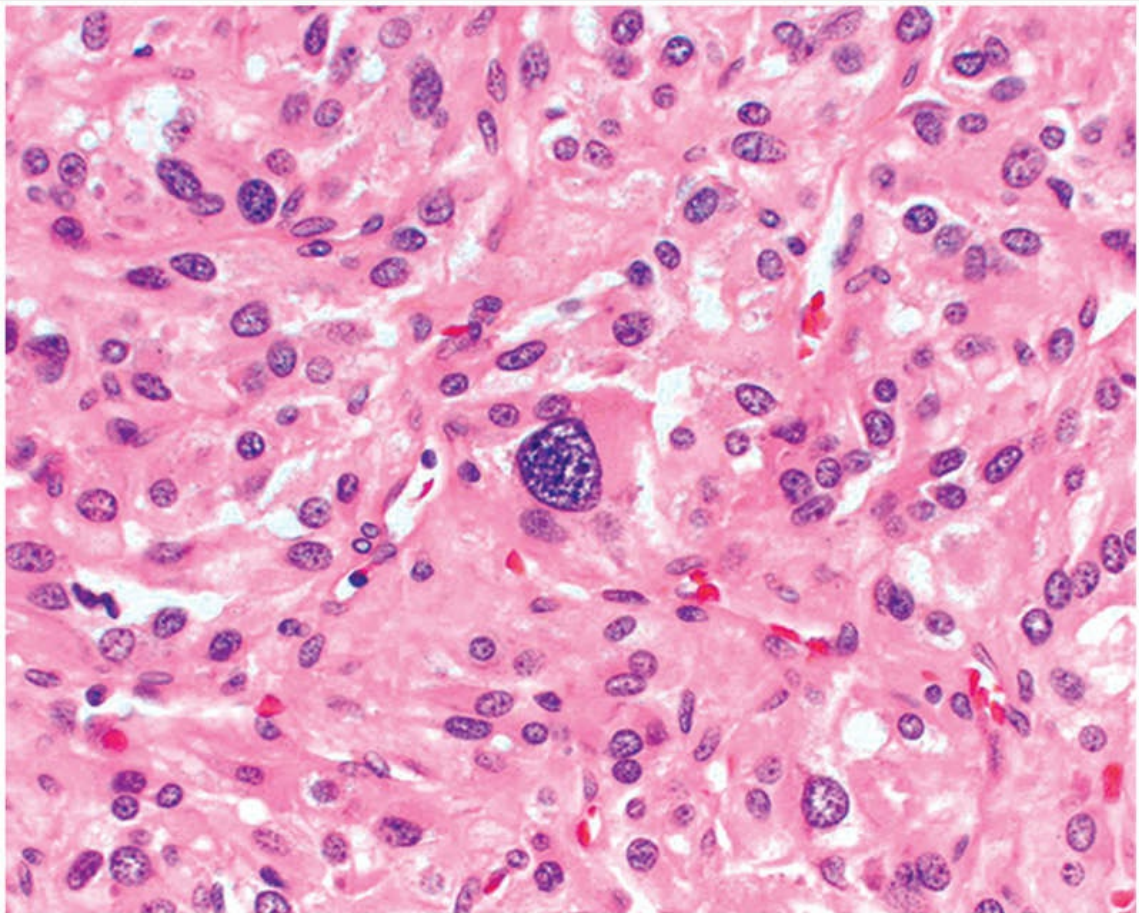



FIGURA 20.45 Fotomicrografia de um feocromocitoma demonstrando os característicos ninhos de células com citoplasma abundante. Os grânulos que contêm catecolamina não são visíveis

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nessa preparação. Não é incomum encontrar células bizarras (como a que está no centro desta imagem), mesmo em feocromocitomas benignos.

Características Clínicas

A manifestação clínica dominante do feocromocitoma é a hipertensão, observada em 90% dos pacientes

Aproximadamente dois terços dos pacientes com hipertensão demonstram episódios paroxísticos, que são descritos como elevação súbita e abrupta da pressão arterial, associada a taquicardia, palpitações, dores de cabeça, sudorese, tremores e sensação de apreensão. Estes episódios também podem estar associados a dores no abdome ou no tórax, náuseas e vômitos. Episódios paroxísticos isolados de hipertensão ocorrem em menos da metade dos pacientes; com mais frequência, os pacientes apresentam uma elevação crônica e contínua da pressão arterial, intercalada pelos paroxismos acima mencionados. As elevações da pressão arterial são induzidas pela liberação repentina de catecolaminas que pode precipitar de forma aguda a insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar, infarto do miocárdio, fibrilação ventricular e acidentes vasculares encefálicos. As complicações cardíacas foram atribuídas ao que se chamou *cardiomiopatia por catecolamina*, ou *instabilidade miocárdica induzida por catecolaminas e arritmias ventriculares*. Em alguns casos, os feocromocitomas secretam outros hormônios, tais como ACTH e somatostatina, e podem, portanto, estar associados a características clínicas relacionadas com os efeitos destes e de outros hormônios peptídicos. O diagnóstico laboratorial baseia-se na demonstração do aumento da excreção urinária de catecolaminas livres e de seus metabólitos, tais como o ácido vanilmandélico e as metanefrinas. Os feocromocitomas benignos isolados são tratados com excisão cirúrgica. Havendo lesões multifocais, pode ser necessário um tratamento médico de longo prazo para controle da hipertensão.

Neuroblastoma e Outras Neoplasias Neuronais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O neuroblastoma é o tumor sólido extracraniano mais comum da infância. Estas neoplasias ocorrem com mais frequência durante os primeiros 5 anos de vida e podem surgir durante a infância. Os neuroblastomas podem ocorrer em qualquer lugar do sistema nervoso simpático e, por vezes, dentro do cérebro, mas são mais comuns no abdome; a maioria desses tumores tem origem na medula suprarrenal ou nos gânglios simpáticos retroperitoneais. A maioria dos neuroblastomas é esporádica, embora casos familiares também tenham sido descritos. Estes tumores são discutidos no Capítulo 7, juntamente com outras neoplasias pediátricas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Síndromes das Neoplasias Endócrinas Múltiplas (MEN)

As síndromes MEN são um grupo de doenças hereditárias causadas por lesões proliferativas (hiperplasias, adenomas e carcinomas) de múltiplos órgãos endócrinos. Assim como outros distúrbios de câncer hereditários (Cap. 6), os tumores endócrinos que surgem no contexto das síndromes MEN apresentam certas características distintivas que não são compartilhadas com seus equivalentes esporádicos:

- Estes tumores ocorrem em uma idade mais precoce do que a típica para cânceres esporádicos.
- Eles surgem em múltiplos órgãos endócrinos, de forma sincrônica (ao mesmo tempo) ou metacrônica (em momentos diferentes).
- Mesmo em um órgão, os tumores são, muitas vezes, multifocais.
- Os tumores geralmente são precedidos por um estágio assintomático de hiperplasia endócrina envolvendo a célula de origem do tumor (p. ex., os pacientes com MEN-2 quase universalmente exibem hiperplasia de células C no parênquima da tireoide adjacente aos carcinomas medulares da tireoide).
- Estes tumores costumam ser mais agressivos e são recorrentes, em uma maior proporção de casos, do que tumores endócrinos similares que ocorrem esporadicamente.

Neoplasia Endócrina Múltipla do Tipo 1

A síndrome MEN-1 é causada por mutações na linhagem germinativa no gene supressor tumoral *MEN1*, que codifica uma proteína chamada Menin. A proteína Menin é um componente de vários complexos de fator de transcrição diferentes e a perda da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

função da Menin leva à desregulação dos parceiros de ligação correspondentes, promovendo a neoplasia endócrina. Os órgãos envolvidos com mais frequência são a paratireoide, o pâncreas e a pituitária (hipófise) – por isso o dispositivo mnemônico, os “3Ps”.

- *Paratireoide.* O *hiperparatireoidismo primário* é a manifestação mais comum de MEN-1 (80-95% dos pacientes) e é a manifestação inicial do distúrbio na maioria dos pacientes, aparecendo em quase todos por volta dos 40 a 50 anos de idade. As anormalidades da paratireoide incluem hiperplasia e adenomas.
- *Pâncreas*. Os tumores endócrinos do pâncreas são a principal causa de morte na MEN-1. Estes tumores costumam ser agressivos e se apresentam com doença metastática. Os tumores pancreáticos endócrinos muitas vezes são funcionantes (isto é, secretam hormônios). A síndrome de Zollinger-Ellison, associada a gastrinomas, e a hipoglicemia, associada aos insulinomas, são manifestações endócrinas comuns.
- *Pituitária (hipófise)*. O tumor hipofisário mais frequente em pacientes com síndrome MEN-1 é um macroadenoma secretor de prolactina. Em alguns casos, há desenvolvimento de acromegalia associada a tumores secretores de somatotrofina.

Neoplasia Endócrina Múltipla Do Tipo 2

A síndrome MEN-2 compreende, na verdade, dois grupos distintos de distúrbios que são unificados pela ocorrência de mutações ativadoras (isto é, com ganho de função) do proto-oncogene *RET* no *locus* cromossômico 10q11.2. Uma forte correlação genótipo-fenótipo foi reconhecida para as síndromes MEN-2 e as diferenças nos padrões de mutação são responsáveis pelas características variáveis nos dois subtipos. MEN-2 é herdado em um padrão autossômico dominante.

Neoplasia Endócrina Múltipla do Tipo 2A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os órgãos normalmente envolvidos na MEN-2A incluem os seguintes:

- *Tireoide*. O carcinoma medular da tireoide desenvolve-se em praticamente todos os casos não tratados e os tumores geralmente ocorrem nas primeiras duas décadas de vida. Os tumores costumam ser multifocais e os focos de hiperplasia das células C podem ser encontrados na tireoide adjacente. O *câncer medular familiar de tireoide* é observado em uma variante da MEN-2A, sem as outras manifestações características listadas aqui. Em comparação com a MEN-2, o carcinoma medular familiar ocorre tipicamente em uma idade mais avançada e segue um curso mais indolente.
- *Medula suprarrenal*. Os feocromocitomas adrenais se desenvolvem em 50% dos pacientes; felizmente, no máximo 10% desses tumores são malignos.
- *Paratireoide*. Aproximadamente 10% a 20% dos pacientes desenvolvem hiperplasia da glândula paratireoide com manifestações de hiperparatireoidismo primário.

Neoplasia Endócrina Múltipla do Tipo 2B

Uma única alteração de aminoácido em RET, distinta das mutações que são observadas na MEN-2A, parece ser responsável por praticamente todos os casos de MEN-2B. Os pacientes desenvolvem carcinomas medulares da tireoide, os quais costumam ser multifocais e mais agressivos do que na MEN-2A, e feocromocitomas. A MEN-2B possui as seguintes características distintivas:

- O *hiperparatireoidismo primário não se desenvolve* em pacientes com MEN-2B.
- As *manifestações extraendócrinas* são características em pacientes com MEN-2B. Estas incluem ganglioneuromas de locais mucosos (trato gastrointestinal, lábios, língua) e um *hábito marfanoide*, em que ossos excessivamente longos do esqueleto axial conferem uma aparência semelhante à da síndrome de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Marfan (Cap. 7).

Antes do advento do teste genético, os familiares de pacientes com síndrome MEN-2 eram examinados com testes bioquímicos anuais, que muitas vezes não tinham sensibilidade. Agora, o teste genético de rotina identifica portadores de mutação em *RET* mais cedo e de maneira mais confiável em familiares de pacientes com MEN-2. Todos os indivíduos portadores de mutações na linhagem germinativa de RET são aconselhados a passar por tireoidectomia profilática a fim de prevenir o desenvolvimento inevitável de carcinomas medulares.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Andersen DK, Andren-Sandberg A, Duell EJ, et al. Pancreatitisdiabetes- pancreatic cancer: summary of a NCI-NIDDK workshop. *Pancreas*. 2013;42:1227–1237. [Este resumo do workshop discute a complexa relação entre diabetes e câncer de pâncreas, bem como o surgimento recente da entidade conhecida como diabetes tipo 3c ou pancreatogênica. Uma das causas do diabetes tipo 3c é o câncer de pâncreas.]

Asa SL, Ezzat S. Genomic approaches to problems in pituitary neoplasia. *Endocr Pathol*. 2014;25:209–213. [Uma revisão sobre a genômica da neoplasia hipofisária por duas das autoridades mais reconhecidas nesses tumores.]

Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, et al. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:216–226. [Uma revisão clinicamente orientada sobre a etiologia da insuficiência suprarrenal aguda e crônica.]

Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, et al. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16033. [Esta revisão segue o formato de outras revisões nesta publicação que possui muitos quadros comparativos e visões gerais escritos para uma ampla audiência. O leitor é encorajado a procurar periodicamente na publicação discussões sobre outras doenças pertinentes.]

Burman KD, Wartofsky L. Clinical practice. Thyroid nodules. *N Engl J Med*. 2015;373:2347–2356. [Uma revisão reconhecidamente confiável sobre a etiologia e o tratamento de nódulos da tireoide. Complemento útil para a discussão do capítulo.]

DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019. [Uma excelente visão geral do diabetes tipo 2, novamente com visões comparativas a respeito da fisiopatologia e complicações. O nível de discussão está além do escopo do capítulo, portanto os leitores podem usar essa revisão para complementar seus conhecimentos.]

De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388:906–918. [Uma revisão recente excelente e clinicamente orientada sobre a etiologia do hipertireoidismo, incluindo causas comuns e incomuns.]

Dralle H, Machens A, Basa J, et al. Follicular cell-derived thyroid cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15077. [Uma revisão oportuna dos cânceres da tireoide, incluindo neoplasias foliculares e papilares. Tal como acontece com as revisões nesta publicação, o texto abrange genética, sintomas, diagnóstico e tratamento, e pode ser um complemento muito útil ao texto para o leitor curioso.]

Faillot S, Assie G. Endocrine tumors: the genomics of adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:R249–R265. [Em comparação com o estudo do TCGA que está focado em cânceres adrenocorticais, esta revisão também abrange a genética de outras patologias adrenais, incluindo adenomas e hiperplasia primária.]

Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet*. 2016;388:2403–2415. [Uma revisão atual sobre hipopituitarismo, incluindo etiologia e tratamento.]

Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, et al. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386:913–927. [Uma revisão definitiva sobre a síndrome de Cushing, incluindo genética, fisiopatologia, diagnóstico laboratorial, sintomas e tratamento. O texto é completo e pode ser usado pelos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

leitores perspicazes como complemento ao texto.]

Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol*. 2016;2:1023–1029. [O estudo decisivo que levou à alteração da nomenclatura para a antiga entidade conhecida como variante folicular encapsulada do carcinoma papilar da tireoide. Este artigo também é importante para entender o conceito de "sobrediagnóstico", que está se tornando cada vez mais um fator importante devido ao uso crescente de modalidades de imagem nos pacientes.]

Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387:2331–2339. [Uma revisão recente sobre a genética complexa do diabetes tipo 1, especialmente os alelos HLA, e como estes podem interagir com o ambiente.]

Tuomi T, Santoro N, Caprio S, et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014;383:1084–1094. [Uma excelente revisão que ressalta a heterogeneidade etiológica da entidade que conhecemos como "diabetes" – e como tantos fatores genéticos e ambientais diversos contribuem para o fenótipo da hiperglicemia.]

Zheng S, Cherniack AD, Dewal N, et al. Comprehensive pan-genomic characterization of adrenocortical carcinoma. *Cancer Cell*. 2016;29:723–736. [O estudo definitivo do The Cancer Genome Atlas (TCGA) sobre a genômica dos cânceres adrenocorticais.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 21

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Ossos, Articulações e Tumores de Tecidos Moles

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Osso

Estrutura básica e função do osso

As funções do osso incluem o suporte mecânico, a transmissão das forças geradas pelos músculos, a proteção das vísceras, a homeostase mineral e o fornecimento de um local para a produção de células sanguíneas. Os constituintes do tecido ósseo incluem a matriz extracelular e células especializadas responsáveis pela produção e manutenção da matriz.

Matriz

A matriz óssea é composta por um componente orgânico conhecido como osteoide (35%) e por um componente mineral (65%). Uma variedade de células ósseas está presente dentro da matriz óssea, como os osteócitos que sintetizam o tecido ósseo e os osteoclastos que por sua vez reabsorvem o tecido ósseo. Esses dois tipos de células mantêm a homeostase óssea. O osteoide é constituído predominantemente por colágeno tipo I com quantidades menores de glicosaminoglicanas e outras proteínas. A característica singular da matriz óssea, sua dureza, é conferida pela fração inorgânica denominada hidroxiapatita ($Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2$). A matriz óssea é sintetizada em uma das duas formas histológicas, reticular ou lamelar (Fig. 21.1). O tecido ósseo reticular é produzido rapidamente, como por exemplo, durante o desenvolvimento fetal ou no reparo de fraturas, porém a disposição aleatória das fibras de colágeno confere uma integridade estrutural menor que a verificada quando estas fibras estão dispostas de modo paralelo, como no tecido ósseo lamelar produzido lentamente. Em um adulto, a presença de tecido ósseo reticular é sempre anormal, mas não é específico de qualquer doença óssea descrita. A secção transversal de um osso longo típico mostra um córtex externo denso e uma medula central composta por trabéculas ósseas separadas pela medula.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

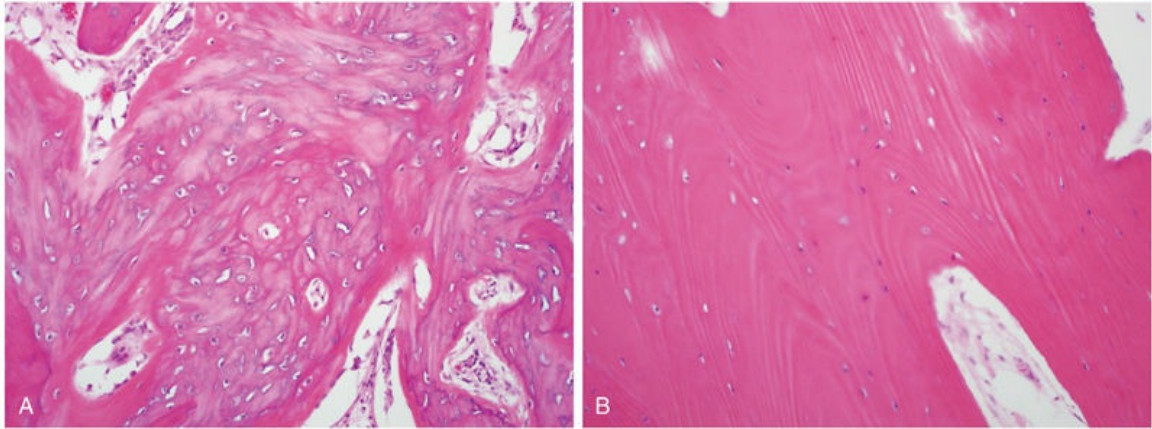



FIGURA 21.1 O tecido ósseo reticular (A) é mais celularizado e desorganizado que o osso lamelar (B).

Células

O tecido ósseo contém três tipos principais de células:

- Os *osteoblastos*, localizados na superfície da matriz, sintetizam, transportam e depositam a matriz óssea e regulam a sua mineralização (Fig. 21.2A). Eles são derivados de células-tronco mesenquimais que se localizam abaixo do periósteo no osso em desenvolvimento e também na cavidade medular mais tarde durante a vida.
- Os *osteócitos*, localizados no interior do tecido ósseo, estão interligados por uma intrincada rede de processos citoplasmáticos por meio de túneis conhecidos como canalículos. Os osteócitos auxiliam no controle dos níveis de cálcio e fosfato, na detecção das forças mecânicas e na sua tradução em termos de atividade biológica — um processo denominado mecanotransdução.
- Os *osteoclastos*, localizados na superfície do osso, são macrófagos multinucleados especializados derivados de monócitos circulantes, responsáveis pela reabsorção do tecido ósseo (Fig. 21.2B). Por meio de integrinas de superfície celular, os osteoclastos se aderem à matriz óssea e criam uma trincheira extracelular selada (lacuna de reabsorção). As

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células secretam proteases ácidas e neutras (predominantemente metaloproteinases da matriz [MMPs]) na lacuna e estas enzimas por sua vez reabsorvem o osso.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

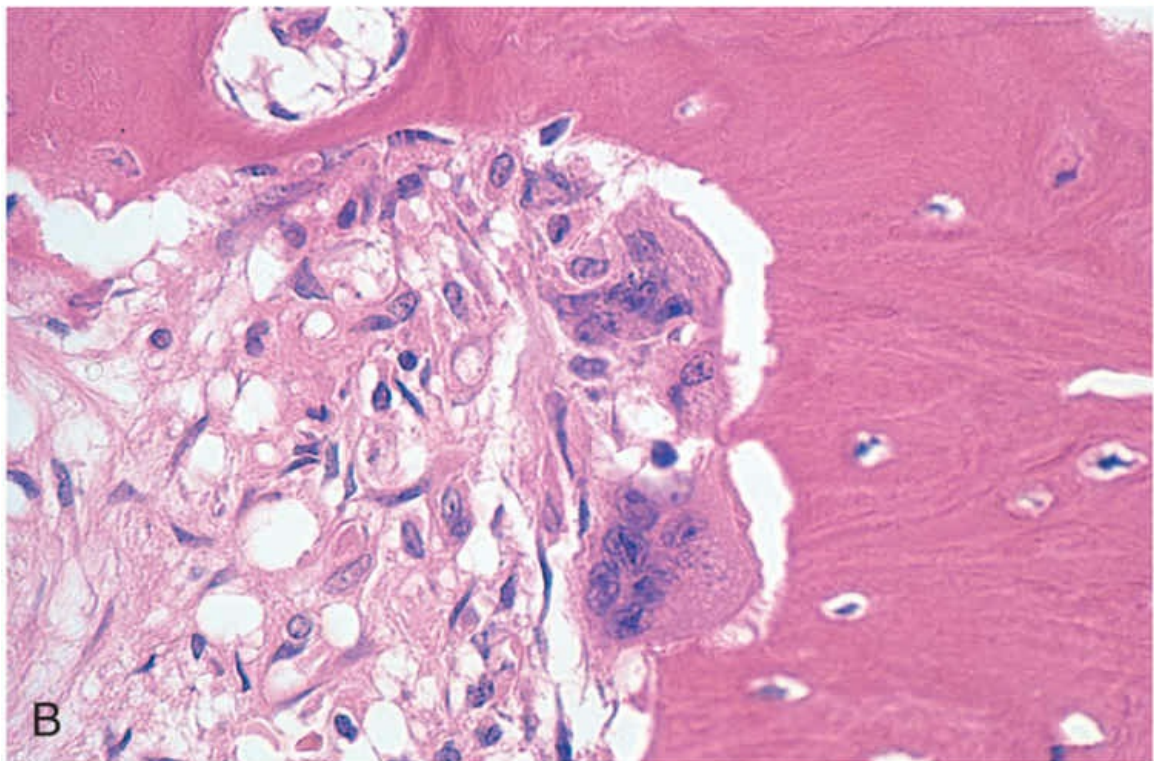
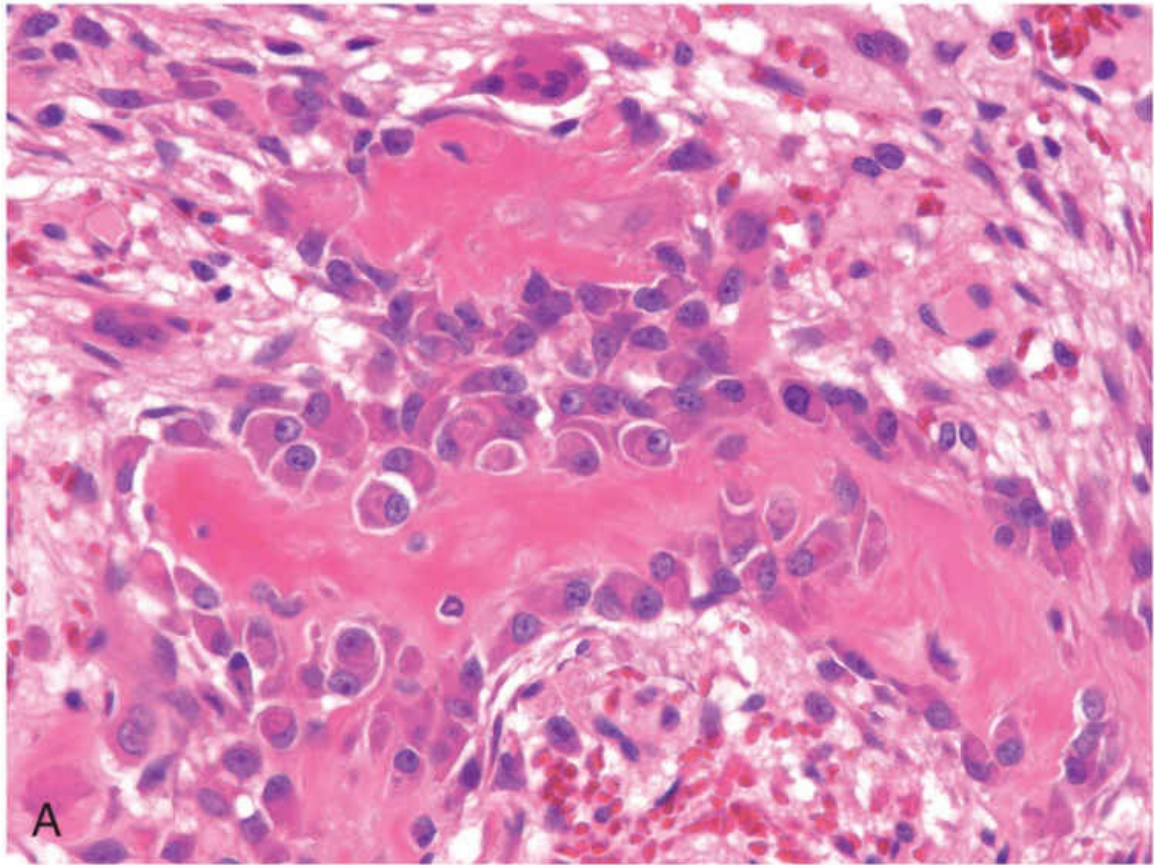



FIGURA 21.2 (A) Osteoblastos ativos sintetizando matriz óssea. As células fusiformes circundantes representam as células

******ebook converter DEMO Watermarks*******

osteoprogenitoras. (B) Dois osteoclastos reabsorvendo o tecido ósseo.

Desenvolvimento

Durante a embriogênese, os ossos longos desenvolvem-se a partir de um molde cartilaginoso por meio do processo denominado ossificação endocondral. Um molde cartilaginoso (*anlage*) é sintetizado por células precursoras mesenquimais. Em aproximadamente oito semanas de gestação, a porção central do anlage é reabsorbida, criando o canal medular. Simultaneamente, na porção média (*diáfise*), os osteoblastos começam a depositar o córtex abaixo do periósteo, produzindo o *centro primário de ossificação* e promovendo o crescimento do osso radialmente. Em cada extremidade longitudinal (*epífise*), a ossificação endocondral prossegue de forma centrífuga (*centro secundário de ossificação*). Eventualmente, uma placa da cartilagem permanece presa entre os dois centros de ossificação em expansão, formando a *fise* ou *placa de crescimento* (Fig. 21.3). Os condrócitos no interior da placa de crescimento sofrem proliferação sequencial, hipertrofia e apoptose. Na região da apoptose, a matriz se mineraliza e é invadida por capilares, fornecendo nutrientes para os osteoblastos, os quais sintetizam o osteoide. Este processo resulta no crescimento longitudinal do osso.

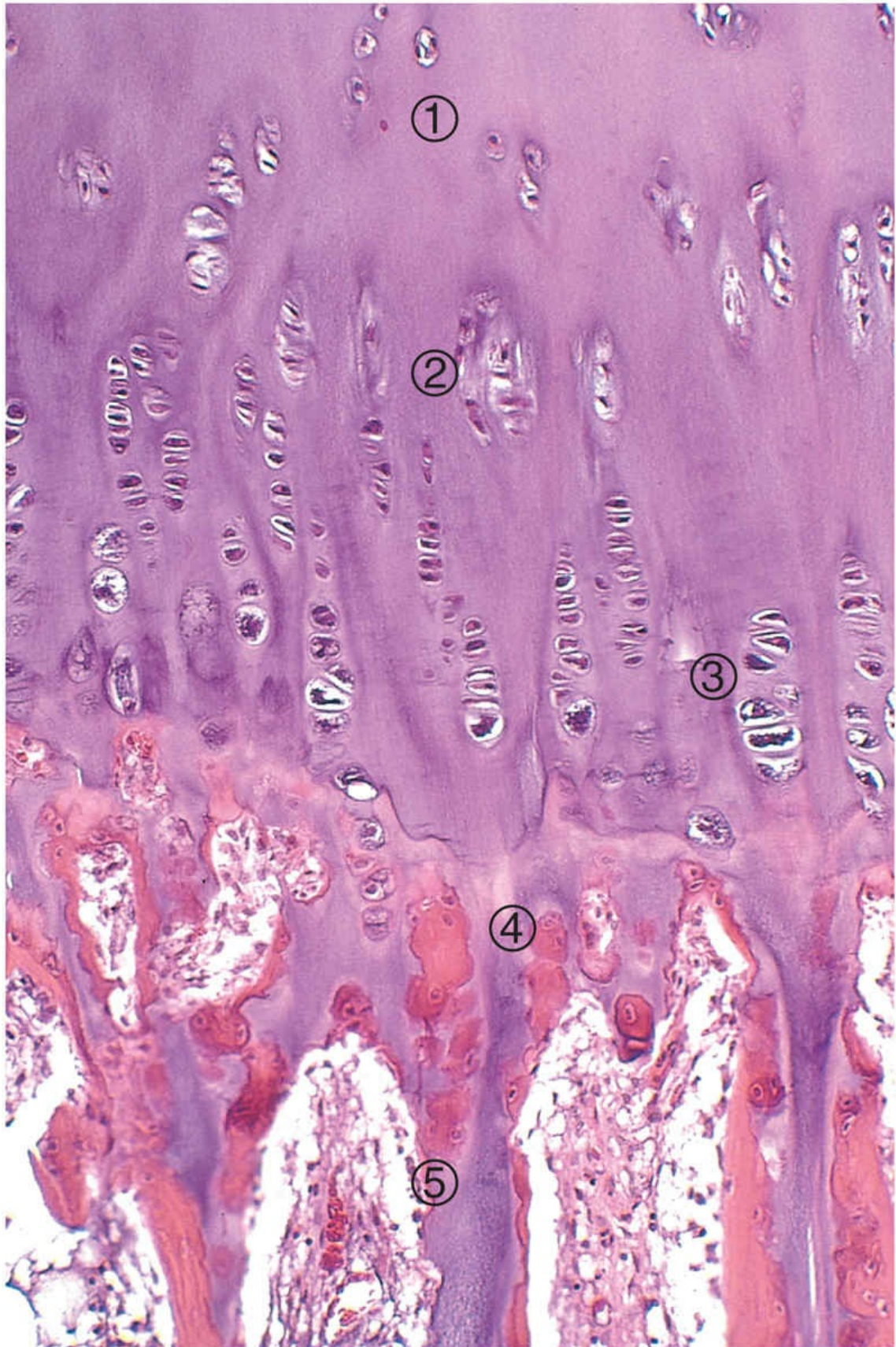
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 21.3 Placa de crescimento ativa com ossificação endocondral em curso. 1) Zona de reserva. 2) Zona de proliferação. 3) Zona de hipertrofia. 4) Zona de mineralização. 5) Esponjosa primária.

A ossificação intramembranosa, em contrapartida, é responsável pelo desenvolvimento dos ossos planos. Os ossos do crânio, por exemplo, são formados por osteoblastos diretamente a partir de uma camada fibrosa de tecido, sem o anlage cartilaginoso. O alargamento dos ossos planos é alcançado por meio da deposição de tecido ósseo neoformado em uma superfície preexistente.

Homeostase e Remodelação

O esqueleto adulto parece estático, porém na verdade está constantemente em mudança, em um processo bem regulado conhecido como remodelação. A remodelação ocorre em um local microscópico conhecido como unidade multicelular básica (ou do osso) (UMB), que consiste em uma unidade que apresenta tanto atividade osteoblástica quanto osteoclástica na superfície óssea.

Os eventos na UMB são regulados por interações célula-célula e citocinas (Fig. 21.4). Uma importante via de sinalização que controla a remodelação envolve três fatores: (1) o receptor transmembranar ativador do NF-κB (RANK), que é expresso em precursores de osteoclastos; (2) o ligante de RANK (RANKL), que é expresso em osteoblastos e células estromais da medula; e (3) a osteoprotegerina (OPG), um receptor "chamariz" secretado e produzido por osteoblastos, que pode bloquear a interação de RANK com RANKL. A sinalização de RANK ativa o fator de transcrição NF-κB, que é essencial para a geração e sobrevivência dos osteoclastos. Outras vias importantes incluem o fator estimulador de colônias de monócitos (M-CSF), sintetizado por osteoblastos. As proteínas WNT produzidas por várias células se ligam aos receptores LRP5 e LRP6 em osteoblastos e desencadeiam a produção de OPG. A importância dessas vias é comprovada por mutações raras, mas informativas, da linhagem germinativa nos genes *OPG*, *RANK*, *RANKL* e *LRP5*, que causam distúrbios graves do metabolismo ósseo (descritos adiante).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

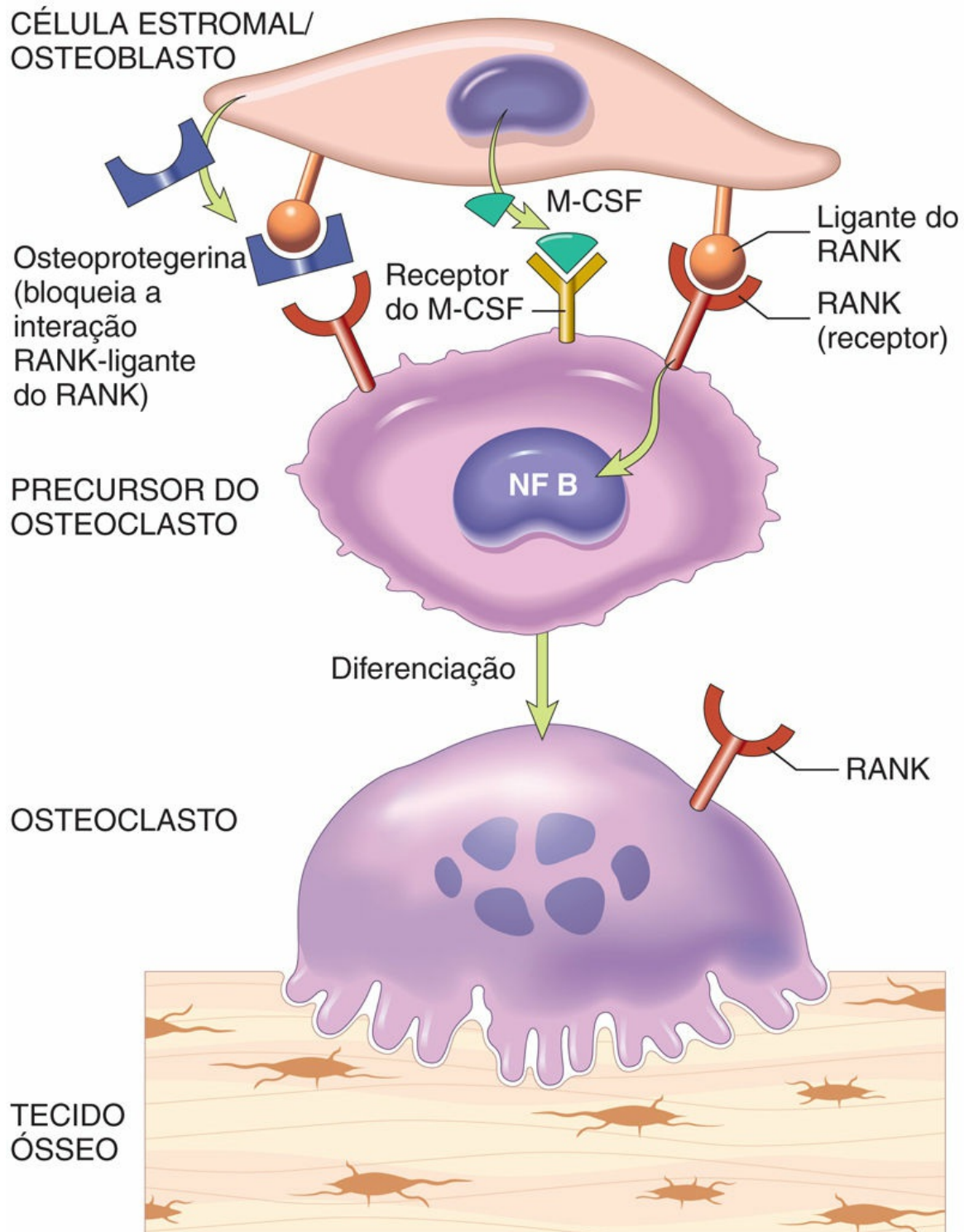



FIGURA 21.4 Mecanismos moleculares parácrinos que regulam a formação e a função dos osteoclastos. Os osteoclastos são derivados das mesmas células mononucleares que se diferenciam em macrófagos. O RANKL associado à membrana de osteoblastos/células estromais se liga ao seu receptor RANK localizado na superfície celular dos precursores de osteoclastos. Essa interação, juntamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

com o fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), provoca a diferenciação das células precursoras em osteoclastos funcionais. As células estromais também secretam a osteoprotegerina (OPG), a qual atua como um receptor "chamariz" para o RANKL, impedindo assim sua ligação ao receptor RANK nos precursores de osteoclastos. Consequentemente, a OPG previne a reabsorção óssea por meio da inibição da diferenciação dos osteoclastos.

A reabsorção óssea ou a formação óssea podem ser favorecidas pela alteração da razão RANK-OPG. Os fatores sistêmicos que afetam esse equilíbrio incluem os hormônios, a vitamina D, as citocinas inflamatórias (p. ex., IL-1) e fatores de crescimento (p. ex., fatores morfogenéticos ósseos). Os mecanismos são complexos, porém o hormônio paratireoidiano (PTH), a IL-1 e os glicocorticóides promovem a diferenciação dos osteoclastos e a remodelação óssea. Em contraste, as BMPs e os hormônios sexuais (estrogênio, testosterona) geralmente bloqueiam a diferenciação ou atividade dos osteoclastos, por meio da indução da expressão de OPG.

O pico de massa óssea é alcançado no início da idade adulta após a cessação do crescimento esquelético. Este ponto de ajuste é determinado por muitos fatores, incluindo os polimorfismos nos receptores de vitamina D e LRP5/6, a nutrição e a prática de atividade física. A partir da quarta década de vida, a reabsorção excede a formação óssea, resultando em um declínio na massa esquelética.

Doenças congênitas do tecido ósseo e do tecido cartilaginoso

As anormalidades congênitas do esqueleto frequentemente são resultantes de mutações hereditárias e se manifestam em um primeiro momento durante os estágios iniciais da formação óssea. O espectro dos distúrbios de desenvolvimento ósseo é amplo e o sistema de classificação não está padronizado. Aqui categorizaremos as principais doenças de acordo com sua patogenia percebida.

As anomalias congênitas podem resultar de problemas localizados na migração e condensação do mesênquima (disostose) ou da desorganização global do osso e/ou cartilagem (displasia). As

******ebook converter DEMO Watermarks*******

disostoses resultam de defeitos na formação de condensações mesenquimais e na sua diferenciação em anlage cartilaginoso. As formas mais comuns incluem a ausência completa de um osso ou um dígito (*aplasia*), formação de ossos ou dedos extras (*dedo supranumerário*) e a fusão anormal dos ossos (p. ex., *sindactilia*, *craniossinostose*). As alterações genéticas que afetam genes *homeobox*, citocinas e receptores de citocinas são especialmente comuns entre as disostoses. Em contraste, as displasias surgem a partir de mutações em genes que controlam o desenvolvimento ou a remodelação de todo o esqueleto. É importante notar que, do mesmo modo que nas anomalias de desenvolvimento em outros tecidos, o termo *displasia* se refere a um crescimento anormal, em vez de uma lesão pré-maligna, como usado no contexto da neoplasia (Cap. 6).

Mais de 350 disostoses esqueléticas e displasias, a maioria delas extremamente raras, já foram descritas. Exemplos de doenças com anormalidades genéticas definidas são discutidos a seguir. Nota-se que várias mutações pontuais em um único gene (p. ex., *COL2A1*) podem resultar em diferentes fenótipos, enquanto, por sua vez, mutações em genes diferentes (p. ex., *LRP5*, *RANKL*) podem dar origem a fenótipos clínicos semelhantes.

Acondroplasia

A acondroplasia, a displasia esquelética mais comum e a principal causa do nanismo, é uma doença autossômica dominante resultante do crescimento retardado da cartilagem. A doença é causada por mutações com ganho de função no receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 (FGFR3). Normalmente, o FGF inibe o crescimento endocondral. A mutação no FGFR3 resulta em um receptor constitutivamente ativo, aumentando seu efeito e assim suprimindo o crescimento. Aproximadamente 90% dos casos são causados por mutações novas, sendo que praticamente todas ocorrem no alelo paterno. Os indivíduos afetados apresentam as extremidades proximais reduzidas, um tronco de tamanho relativamente normal e uma cabeça alargada com um abaulamento da testa, além de uma depressão conspícua na raiz do nariz. As anormalidades esqueléticas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

geralmente não estão associadas a alterações na longevidade, inteligência ou capacidade reprodutiva.

Displasia Tanatofórica

A displasia tanatofórica, a forma letal mais comum do nanismo, resulta da redução da proliferação de condrócitos e da desorganização na zona de proliferação. Também é causada por mutações com ganho de função do FGFR3, embora sejam distintas daquelas que causam a acondroplasia. Ocorre em cerca de um a cada 20.000 nascidos vivos. Os indivíduos afetados apresentam um encurtamento micromélico dos membros, uma bossa frontal, uma macrocefalia relativa, uma pequena cavidade torácica e um abdome em formato de sino. A cavidade torácica subdesenvolvida leva ao desenvolvimento de insuficiência respiratória, e esses indivíduos geralmente morrem ao nascer ou logo depois disso.

Doenças do Colágeno Tipo I (Osteogênese Imperfeita)

A osteogênese imperfeita (OI), a doença hereditária mais comum do tecido conjuntivo, é um distúrbio fenotipicamente diverso causado por deficiências na síntese de colágeno tipo I. A OI afeta principalmente os ossos e outros tecidos ricos em colágeno tipo I (articulações, olhos, orelhas, pele e dentes). Geralmente resulta de mutações autossômicas dominantes nos genes que codificam as cadeias $\alpha1$ e $\alpha2$ do colágeno tipo I. Esses defeitos causam erro no dobramento dos polipeptídeos de colágeno mutados, interferindo assim na conformação adequada de cadeias de colágeno do tipo selvagem (uma perda de função *negativa dominante*).

A principal anormalidade na OI é uma quantidade muito pequena de tecido ósseo, resultando em extrema fragilidade do esqueleto. Outros achados incluem as escleras azuis causadas por uma diminuição do conteúdo de colágeno, o que torna a esclera translúcida permitindo assim a visualização parcial da coroide subjacente; a perda da audição relacionada com uma deficiência sensorioneural e o impedimento da condução devido às anormalidades nos ossos da orelha média; e imperfeições dentárias

******ebook converter DEMO Watermarks*******

(dentes pequenos, com formato irregular e de coloração azul-amarelado) secundárias a uma deficiência na dentina.

A OI pode ser classificada em vários subtipos clínicos que variam amplamente em gravidade. A variante do tipo 2 está em uma extremidade do espectro sendo constantemente fatal no útero ou durante o período perinatal. Por outro lado, os indivíduos portadores do tipo 1 possuem uma vida normal, apesar da suscetibilidade a fraturas, especialmente durante a infância.

Osteopetrose

A osteopetrose, também conhecida como *doença dos ossos de mármore*, refere-se a um grupo de doenças genéticas raras caracterizadas por reabsorção óssea reduzida e esclerose esquelética simétrica difusa resultante da formação ou função prejudicada dos osteoclastos. O termo *osteopetrose* reflete a qualidade do osso semelhante a pedras. No entanto, os ossos são anormalmente quebradiços e sofrem fraturas facilmente, tal como um pedaço de giz. A osteopetrose é classificada em variantes com base no modo de herança e na gravidade dos achados clínicos.

A maioria das mutações subjacentes à osteopetrose interfere no processo de acidificação da lacuna de reabsorção dos osteoclastos, que é necessária para a dissolução da hidroxiapatita de cálcio no interior da matriz. Estas incluem as mutações autossômicas recessivas na enzima anidrase carbônica 2 (CA2), ou as mutações no gene *TCIRG1*, que codifica um componente da ATPase vacuolar que auxilia na manutenção do pH ácido dos osteoclastos, que é essencial para a reabsorção do tecido ósseo. Os ossos acometidos pela osteopetrose não possuem uma cavidade medular e as extremidades dos ossos longos são bulbosas (deformidade em frasco de Erlenmeyer) e deformadas. Os forames neurais são pequenos e comprimem os nervos existentes. A esponjosa primária, que normalmente é removida durante o crescimento, persiste e preenche a cavidade medular, não deixando espaço para a medula óssea hematopoiética.

A osteopetrose infantil grave é autossômica recessiva e frequentemente é fatal por causa da leucopenia, apesar da extensa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hematopoese extramedular, a qual pode levar ao desenvolvimento de uma hepatoesplenomegalia proeminente. A forma autossômica dominante leve pode não ser detectada até a adolescência ou a idade adulta, quando é então descoberta por exames radiográficos devido às fraturas repetidas. Esses indivíduos também podem apresentar distúrbios leves nos nervos cranianos e anemia.

Resumo

Doenças congênitas do tecido ósseo e do tecido cartilaginoso

Anormalidades em um único osso ou em um grupo restrito de ossos são denominadas **disostoses** e surgem a partir de alterações na migração e condensação do mesênquima. Manifestam-se como ossos ausentes, supranumerários ou anormalmente fundidos. Desorganizações completas do osso e/ou cartilagem são denominadas **displasias**. As anormalidades do desenvolvimento podem ser categorizadas com base no defeito genético associado.

- As mutações no FGFR3 são responsáveis pela acondroplasia e displasia tanatofórica, ambas manifestadas como nanismo.
- As mutações nos genes que codificam o colágeno do tipo I estão presentes na maioria dos tipos de osteogênese imperfeita (doença dos ossos frágeis), caracterizada por formação óssea defeituosa e fragilidade esquelética.
- As mutações em *CA2* e *TCIRG1* resultam em osteopetrose (na qual os ossos são duros, mas quebradiços) e acidose tubular renal.

Doenças metabólicas do tecido ósseo

Osteopenia e Osteoporose

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O termo *osteopenia* refere-se à diminuição da massa óssea, enquanto a *osteoporose* é definida como uma osteopenia que é suficientemente grave para aumentar significativamente o risco de fratura. Radiograficamente, a osteoporose é definida por uma massa óssea de no mínimo 2,5 desvios-padrão abaixo do pico médio de massa óssea, enquanto a osteopenia é definida por 1 a 2,5 desvios-padrão abaixo da média. A doença pode ser localizada ou generalizada (acomente todo o esqueleto). Embora a osteoporose possa ser secundária a distúrbios endócrinos (p. ex, hipertireoidismo), distúrbios gastrointestinais (p. ex., desnutrição), ou medicamentos (p. ex., corticosteroides), a maior parte dos casos de osteoporose é primária.

As formas mais comuns de osteoporose compreendem os tipos senil e pós-menopausa. A seguinte discussão relaciona-se principalmente com estas formas de osteoporose.

Patogenia

A massa óssea atinge seu pico durante o início da vida adulta. Sua amplitude é influenciada por fatores hereditários, especialmente polimorfismos nos genes que influenciam o metabolismo ósseo (discutido mais adiante). A atividade física, a força muscular, a dieta e o estado hormonal também contribuem de forma importante. Depois de alcançado o pico da massa óssea, a remodelação óssea continua com um déficit líquido na formação de tecido ósseo, resultando em uma perda média de 0,7% de massa óssea por ano. Embora muito permaneça desconhecido, descobertas no campo da biologia molecular da formação e reabsorção óssea resultaram em novas informações sobre a patogenia da osteoporose (Fig. 21.5):

- *Alterações relacionadas com a idade*. Com o avanço da idade, os osteoblastos apresentam uma redução em seu potencial proliferativo e biossintético e também uma resposta reduzida aos fatores de crescimento quando comparados aos osteoblastos de indivíduos mais jovens. O resultado líquido é uma capacidade diminuída de formação óssea. Esta forma de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

osteoporose, conhecida como *osteoporose senil*, é categorizada como uma osteoporose de *baixa renovação/remodelação.*

- *Atividade física reduzida*. A diminuição da atividade física associada ao envelhecimento normal contribui para o desenvolvimento da osteoporose senil. As forças mecânicas estimulam a remodelação óssea normal, como demonstrado pela perda óssea de membros imobilizados ou paralisados. O tipo de exercício é importante, uma vez que a magnitude da carga influencia a densidade óssea mais do que o número de ciclos de carga. Deste modo, os exercícios de resistência tal como o treinamento com pesos são estímulos mais efetivos para o aumento da massa óssea do que as atividades de resistência repetitiva, como o ciclismo.
- *Fatores genéticos*. Os defeitos genéticos de um único gene (p. ex., mutações no gene *LRP5*) representam apenas uma pequena fração dos casos de osteoporose. Os polimorfismos em outros genes têm sido associados à osteoporose por estudos de associação pangenômicos, em genes específicos da via de sinalização Wnt.
- *Estado nutricional em relação ao cálcio*. Os adolescentes (particularmente as meninas) tendem a apresentar uma baixa ingestão dietética de cálcio, um fator que restringe a massa óssea máxima. A deficiência de cálcio, o aumento das concentrações de PTH e os níveis reduzidos de vitamina D também podem desempenhar um papel no desenvolvimento da osteoporose senil.
- *Influências hormonais*. Na década seguinte à menopausa, as reduções anuais na massa óssea podem atingir até 2% de osso cortical e 9% de osso esponjoso. A *deficiência de estrogênio* desempenha o papel principal neste fenômeno e cerca de 40% das mulheres na pós-menopausa são afetadas pela osteoporose. A diminuição dos níveis de estrogênio após a menopausa aumentam tanto a reabsorção quanto a formação do osso, mas a última não acompanha a primeira, resultando em uma osteoporose de *alto nível de remodelação óssea*. A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

redução do estrogênio pode aumentar a secreção de citocinas inflamatórias pelos monócitos. Essas citocinas estimulam o recrutamento e a atividade dos osteoclastos, por meio do aumento dos níveis de RANKL, da redução da expressão de OPG, da diminuição da proliferação de osteoclastos e ainda evitando a apoptose dos osteoclastos. Citocinas como a IL-6, TNF-α e IL-1 também foram implicadas na osteoporose pós-menopausa, de forma independente ou como facilitadores da sinalização de estrogênio.

FIGURA 21.5 Fisiopatologia da osteoporose pós-menopausa e senil (descrita no texto).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

A característica principal da osteoporose consiste na redução da quantidade de osso histologicamente normal. Todo o esqueleto é afetado na osteoporose pós-menopausa e senil, porém certos ossos tendem a ser mais severamente acometidos. Na osteoporose pós-menopausa, o aumento da atividade dos osteoclastos afeta principalmente ossos ou partes de ossos que possuem uma área superficial maior, como o compartimento esponjoso dos corpos vertebrais (Fig. 21.6). As placas trabeculares tornam-se perfuradas, adelgaçadas e perdem suas interconexões (Fig. 21.7), levando a microfracturas progressivas e eventual colapso vertebral.

FIGURA 21.6 Corpo vertebral osteoporótico (*à direita*) encurtado por fraturas de compressão em comparação com um corpo vertebral normal (*à esquerda*). Observe que a vértebra osteoporótica possui uma perda característica das trabéculas horizontais e um espessamento das trabéculas verticais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

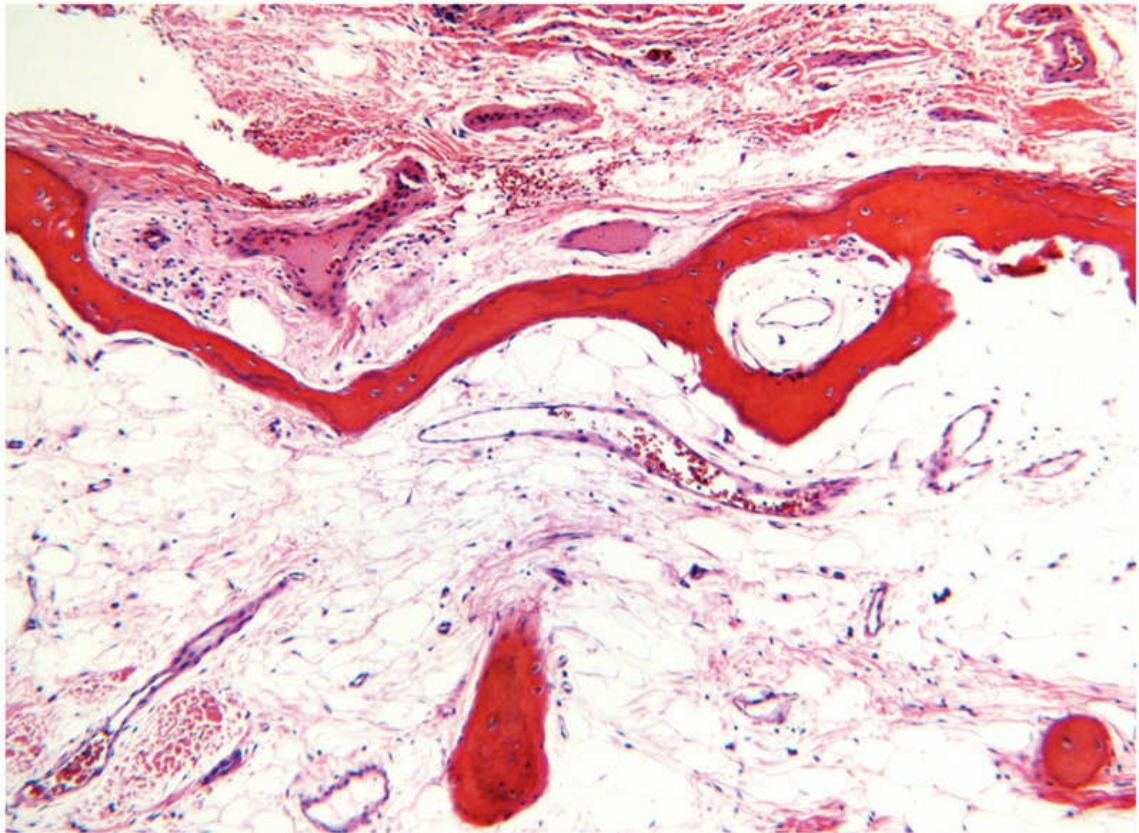



FIGURA 21.7 Na osteoporose avançada, tanto o osso trabecular da medula (*parte inferior*) quanto o osso cortical (*parte superior*) estão marcadamente reduzidos.

Curso Clínico

As manifestações clínicas da osteoporose dependem de quais ossos estão envolvidos. As fraturas vertebrais que frequentemente ocorrem na região torácica e lombar são dolorosas e, quando múltiplas, podem causar perda significativa de altura e várias deformidades, incluindo a *lordose* lombar e a *cifoescoliose*. A imobilidade após fraturas do colo femoral, pelve ou coluna vertebral provoca complicações tais como a embolia pulmonar e a pneumonia, que são resposáveis por aproximadamente 40 mill a 50 mil mortes anualmente.

A osteoporose não pode ser detectada de forma confiável em radiografias simples até que 30% a 40% da massa óssea já tenha desaparecido e a medição dos níveis sanguíneos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina não possuam valor diagnóstico. A osteoporose é,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

portanto, uma condição de difícil diagnóstico em pessoas assintomáticas. As melhores estimativas da perda óssea, além da biópsia (que raramente é realizada), consistem em técnicas de imagem radiográfica especializadas, como a absorciometria de raios X de dupla energia e a tomografia computadorizada quantitativa, as quais medem a densidade óssea.

A prevenção e o tratamento da osteoporose senil e pós- menopausa incluem exercícios físicos, ingestão adequada de cálcio e vitamina D e agentes farmacológicos que diminuem a reabsorção óssea (bisfosfonatos). Os bisfosfonatos reduzem a atividade dos osteoclastos e também induzem a sua apoptose. O denosumabe, um anticorpo anti-RANKL que bloqueia a ativação dos osteoclastos, mostrou-se promissor no tratamento de algumas formas de osteoporose pós-menopausa. O principal desafio na farmacoterapia da osteoporose relaciona-se com a incapacidade de desacoplar os processos de formação e reabsorção óssea. Atualmente, novos agentes farmacológicos estão sendo submetidos a ensaios clínicos na tentativa de superar essa limitação. Embora a terapia hormonal da menopausa tenha sido utilizada na prevenção de fraturas, as complicações, especialmente a trombose venosa profunda e o acidente vascular cerebral, têm estimulado a pesquisa de moduladores mais seletivos de receptores de estrogênio.

Raquitismo e Osteomalácia

Tanto o raquitismo como a osteomalacia são manifestações da deficiência da vitamina D ou de seu metabolismo anormal (detalhados no Cap. 8). O *raquitismo* refere-se à doença em crianças, nas quais há uma interferência na deposição de osso nas placas de crescimento. A *osteomalácia* é a contrapartida em adultos, na qual o osso formado durante a remodelação é submineralizado, resultando em uma predisposição a fraturas. O defeito fundamental consiste em um comprometimento da mineralização e um consequente acúmulo de matriz não mineralizada.

Hiperparatireoidismo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O excesso de produção e atividade do PTH resulta em um aumento da atividade dos osteoclastos, reabsorção óssea e osteopenia. Embora todo o esqueleto seja afetado, a osteopenia em alguns ossos (p. ex., falanges) é mais evidente radiograficamente. O hiperparatiroidismo isolado atinge o pico na metade da idade adulta, e mais precocemente se apresentado como um componente da neoplasia endócrina múltipla (MEN, tipos I e IIA).

Patogenia

Conforme discutido no Capítulo 20, o PTH desempenha um papel central na homeostase do cálcio por meio dos seguintes efeitos:

- Ativação de osteoclastos, aumentando a reabsorção óssea e a mobilização do cálcio. O PTH medeia este efeito de modo indireto por meio do aumento da expressão de RANKL em osteoblastos.
- Reabsorção aumentada de cálcio pelos túbulos renais.
- Excreção urinária aumentada de fosfatos.
- Aumento da síntese de vitamina D ativa, 1,25$(OH)_2$-D, pelos rins, o que por sua vez aumenta a absorção de cálcio no intestino e mobiliza o cálcio dos ossos por meio da indução de RANKL em osteoblastos.

O resultado final das ações do PTH é a elevação do cálcio sérico, o que, sob circunstâncias normais, inibe a produção adicional de PTH. Entretanto, os níveis excessivos ou inapropriados de PTH podem ser causados por uma secreção autônoma das paratireoides (*hiperparatireoidismo primário*) ou então ocorrer no contexto de uma doença renal primária (*hiperparatireoidismo secundário*) (Cap. 20). O PTH é diretamente responsável pelas alterações ósseas observadas no hiperparatireoidismo primário. As anormalidades decorrentes da insuficiência renal crônica que contribuem para a doença óssea no hiperparatireoidismo secundário incluem a síntese inadequada de 1,25-$(OH)_2$-D, a hiperfosfatemia, a acidose metabólica e a deposição de alumínio nos ossos (nos indivíduos submetidos à diálise renal).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

O hiperparatireoidismo primário sintomático e não tratado se manifesta como três anormalidades esqueléticas inter-relacionadas: a **osteoporose**, os **tumores marrons** e a **osteíte fibrosa cística**. A osteoporose é generalizada, porém é mais severa nas falanges, vértebras e fêmur proximal. Os osteoclastos podem entrar nos canais e dissecar centralmente ao longo do comprimento das trabéculas, criando a aparência das vias férreas e produzindo o que se conhece como *osteíte dissecante* (Fig. 21.8). As cavidades medulares ao redor das superfícies afetadas são substituídas por tecido fibrovascular. O achado radiográfico relacionado é uma redução da densidade óssea.

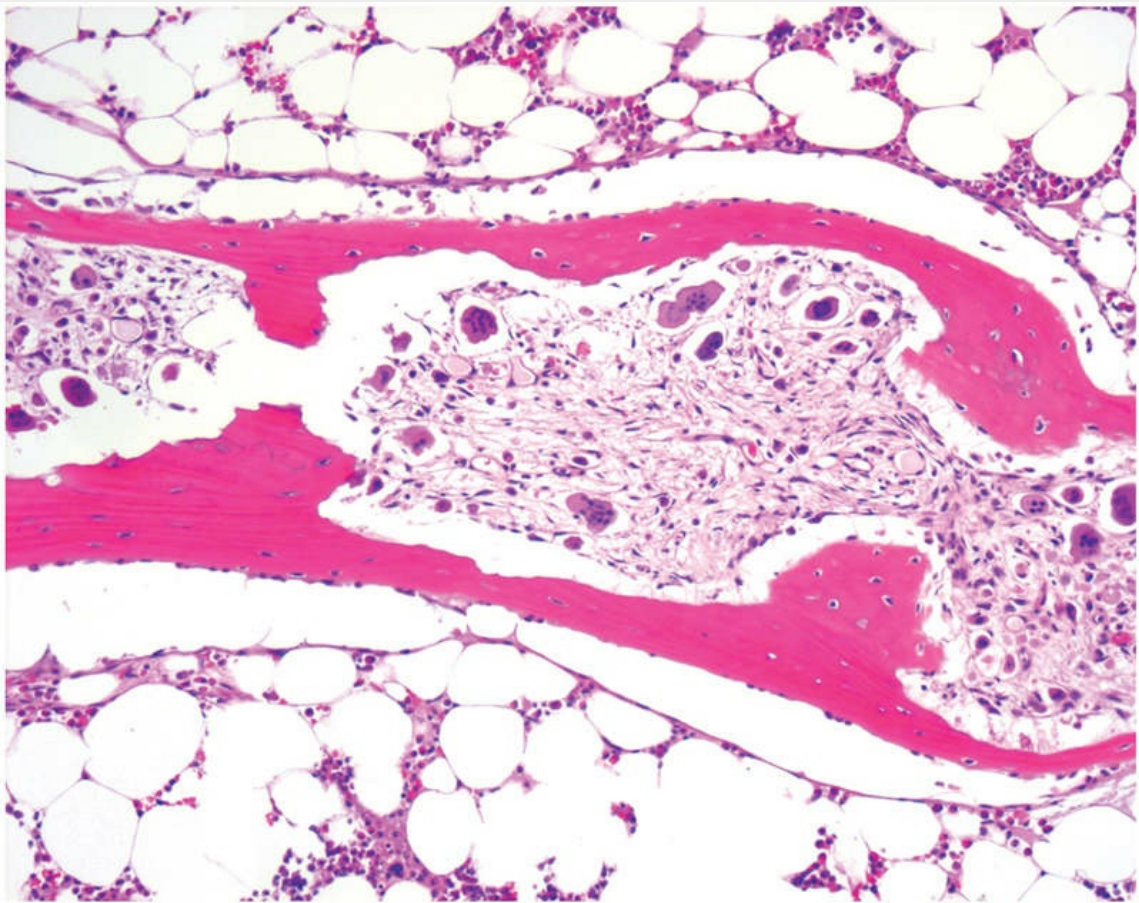



FIGURA 21.8 Hiperparatiroidismo com osteoclastos no entorno do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

centro da trabécula assemelhando-se a uma via férrea (osteíte dissecante).

A perda óssea predispõe a microfraturas e hemorragias secundárias que induzem um influxo de macrófagos e um crescimento do tecido de reparo fibroso, formando uma massa de tecido reativo, denominada **tumor marrom** (Fig. 21.9). A coloração marrom é resultante da vascularização, hemorragia e hemossiderina. Essas lesões frequentemente sofrem degeneração cística. A combinação do aumento da atividade das células ósseas, da fibrose peritrabecular e dos tumores marrons císticos é a característica marcante do hiperparatireoidismo grave e é conhecida como **osteíte fibrosa cística generalizada**.

FIGURA 21.9 Costela seccionada, abrigando um tumor marrom expansivo adjacente à cartilagem costal.

Curso Clínico

À medida que a massa óssea diminui, os pacientes afetados são cada vez mais suscetíveis a fraturas, deformações ósseas e problemas nas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

articulações. Hoje em dia a osteíte fibrosa cística é raramente encontrada porque o hiperparatiroidismo geralmente é diagnosticado em exames de sangue de rotina e tratado no estágio inicial. A restauração dos níveis normais de PTH pode reverter completamente as alterações ósseas. O hiperparatiroidismo secundário geralmente não é tão grave ou tão prolongado quanto o hiperparatiroidismo primário, portanto as anormalidades esqueléticas tendem a ser mais brandas.

Resumo

Doenças metabólicas do tecido ósseo

- A **osteopenia** e a **osteoporose** consistem em tecido ósseo histologicamente normal, mas em quantidade reduzida. Na osteoporose, a perda óssea é suficientemente grave para aumentar de modo significativo o risco de fratura. A doença é muito comum, com expressiva morbidade e mortalidade causada por fraturas. Vários fatores, incluindo o pico de massa óssea, idade, atividade física, genética, nutrição e influências hormonais contribuem para sua patogenia.
- A **osteomalácia** é caracterizada por um osso que é insuficientemente mineralizado. No esqueleto em desenvolvimento, as manifestações são caracterizadas por uma condição denominada **raquitismo**.
- O **hiperparatiroidismo** surge da hipersecreção autônoma ou compensatória do PTH e pode provocar o desenvolvimento da **osteoporose**, de **tumores marrons** e da **osteite fibrosa cística**. No entanto, em países desenvolvidos, onde o diagnóstico precoce é comum, essas manifestações são raramente observadas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença de paget óssea (osteíte deformante)

A doença de Paget é uma condição caracterizada por uma quantidade de tecido ósseo aumentada, porém desorganizado e estruturalmente fraco. Esta doença esquelética única pode ser dividida em três fases sequenciais: (1) um estágio osteolítico inicial, (2) um estágio misto osteoclástico-osteoblástico, que termina com uma predominância da atividade osteoblástica e evolui para (3) um estágio final osteoesclerótico quiescente de aparente exaustão da atividade celular (Fig. 21.10).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

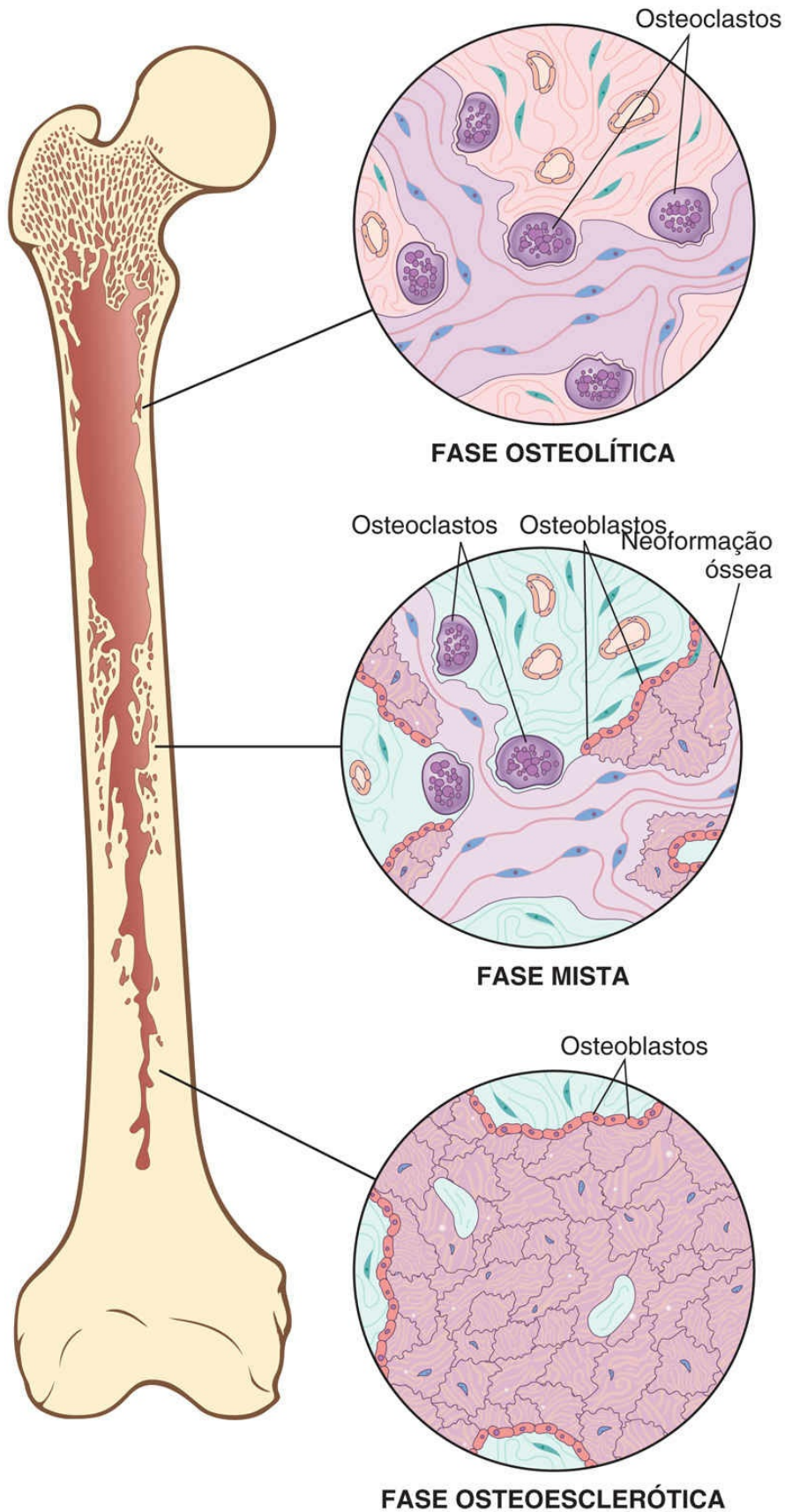



FIGURA 21.10 Representação diagramática da doença de Paget do osso demonstrando as três fases da evolução da doença.

A doença de Paget geralmente se manifesta tardiamente na vida adulta. Estima-se que 1% da população dos Estados Unidos com mais de 40 anos de idade seja afetada. Um aspecto intrigante é a surpreendente variação geográfica da prevalência. A doença de Paget é relativamente comum em pessoas brancas na Inglaterra, França, Áustria, regiões da Alemanha, Austrália, Nova Zelândia e Estados Unidos. Em contraste, a doença é rara em populações nativas da Escandinávia, China, Japão e África.

Patogenia

As evidências atuais sugerem que a doença de Paget possui causas tanto genéticas quanto ambientais. Aproximadamente 50% dos casos de doença de Paget familiar e 10% dos casos esporádicos apresentam mutações no gene *SQSTM1*. As mutações aumentam a atividade de NF-κB, o que, por sua vez, aumenta a atividade dos osteoclastos. As mutações ativadoras do gene *RANK* e aquelas inativadoras do gene *OPG* são responsáveis por alguns casos de doença de Paget juvenil. A distribuição geográfica é sugestiva de certa influência ambiental. É importante destacar, neste tópico, que estudos de cultura celular demonstraram que a infecção de precursores de osteoclastos por vírus como o do sarampo ou outros vírus de RNA altera a sensibilidade à vitamina D e a secreção de IL-6, o que pode levar ao aumento da reabsorção óssea.

Morfologia

A doença de Paget exibe uma variação histológica notável ao longo do tempo e também de acordo com sua localização. **Sua característica patognomônica, observada na fase esclerótica, é o padrão em mosaico do osso lamelar** (Fig. 21.11). A aparência semelhante a um quebra-cabeça é determinada por extraordinariamente **proeminentes linhas cimentantes**, que unem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

unidades orientadas de modo aleatório do osso lamelar. Na fase esclerótica, o osso está espessado, porém carece de estabilidade estrutural, tornando-o vulnerável à deformação e fratura. Os achados durante as outras fases são menos específicos. A fase lítica inicial é caracterizada por abundantes osteoclastos grandes e lacunas de reabsorção. Os osteoclastos podem apresentar 100 núcleos ou mais. Os osteoclastos persistem na fase mista, porém muitas superfícies ósseas também estão revestidas por osteoblastos proeminentes.

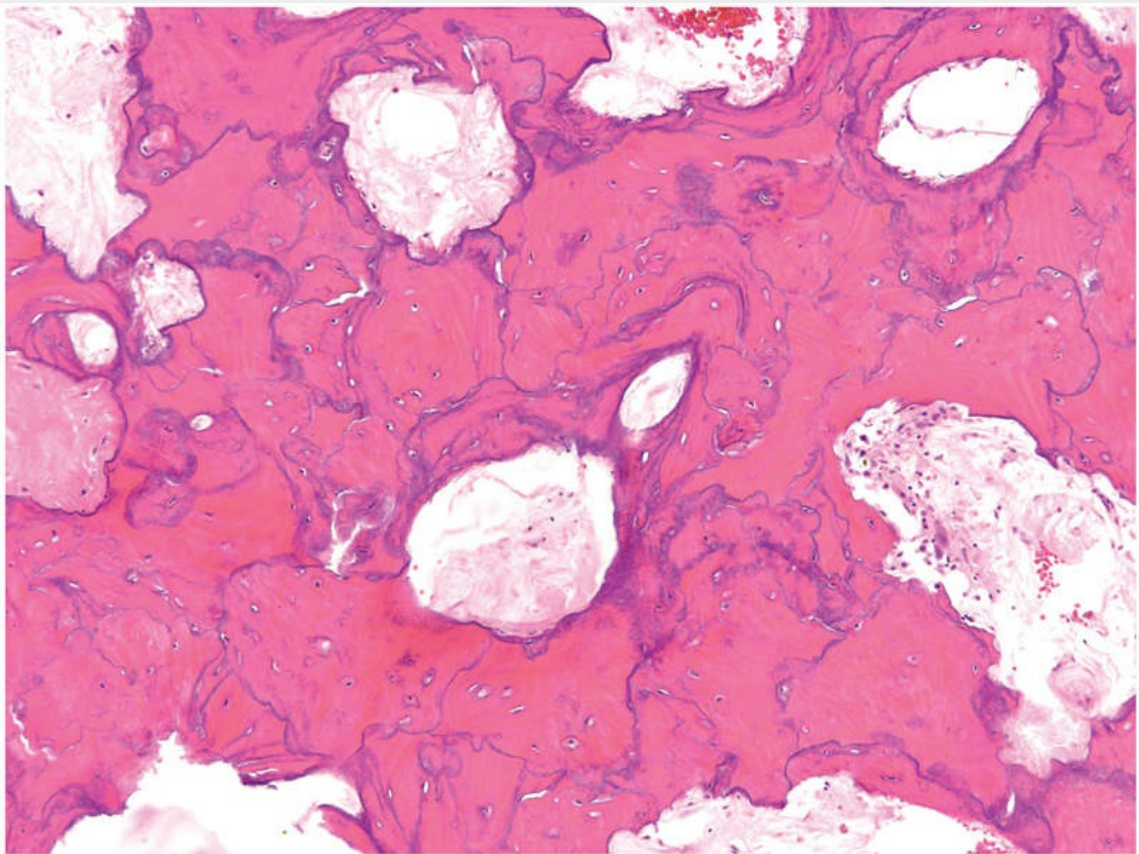



FIGURA 21.11 Padrão em mosaico do tecido ósseo lamelar, patognomônico da doença de Paget.

Curso Clínico

A doença de Paget é *monostótica* em cerca de 15% dos casos e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

poliostótica no restante dos casos. O esqueleto axial ou o fêmur proximal estão afetados em até 80% dos casos. A maioria dos casos é assintomática e é diagnosticada por meio de um achado radiográfico acidental. A dor localizada no osso afetado é um sintoma comum. A dor é causada por microfraturas ou pelo crescimento excessivo do osso que comprime as raízes dos nervos espinais e cranianos. O alargamento do esqueleto craniofacial pode causar a *leontíase óssea* (rosto de leão) e um crânio tão pesado que é difícil manter a cabeça ereta. O osso enfraquecido afetado pela doença pode levar à invaginação da base do crânio (*platibasia*) e à compressão da fossa posterior. O aumento do peso a ser suportado resulta na formação de uma curvatura anterior do fêmur e da tibia e distorce a cabeça do fêmur, resultando no desenvolvimento de *osteoartrite secundária* grave. As *fraturas em pedaço de giz* são outra complicação frequente e geralmente ocorrem nos ossos longos dos membros inferiores. As fraturas por compressão da coluna vertebral resultam em lesão da medula espinal e no desenvolvimento de cifose. O diagnóstico frequentemente pode ser feito com base nos achados radiográficos. Muitos indivíduos afetados possuem níveis séricos elevados de fosfatase alcalina, porém os níveis séricos de cálcio e fósforo estão normais.

Uma variedade de condições tumorais e semelhantes a tumores se desenvolvem no osso afetado pela doença de Paget. O osteossarcoma secundário ocorre em menos de 1% de todos os indivíduos com doença de Paget, porém se desenvolve em 5% a 10% daqueles com doença poliostótica grave. Na ausência de transformação maligna, a doença de Paget geralmente não é uma doença grave ou potencialmente fatal. A maioria dos indivíduos afetados apresenta sintomas leves que são prontamente suprimidos pelo tratamento com calcitonina e bisfosfonatos.

Fraturas

Uma fratura é definida como a perda da integridade óssea resultante de lesão mecânica e/ou redução da resistência óssea. As fraturas são as condições patológicas mais comuns que afetam o tecido ósseo. Os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

qualificadores a seguir descrevem os tipos de fraturas e afetam o tratamento:

- Simples: a pele sobrejacente está intacta.
- Exposta: o osso se comunica com a superfície da pele.
- Cominutiva: o osso está fragmentado.
- Deslocada: as extremidades do osso no local da fratura não estão alinhadas.
- Estresse: uma fratura de desenvolvimento lento que se segue após um período de atividade física aumentada na qual o osso é submetido a cargas repetitivas.
- Galho verde: estende-se apenas parcialmente através do osso, comum em crianças quando os ossos são flexíveis.
- Patológica: envolvendo um osso enfraquecido por uma doença subjacente, como um tumor.

Reparo das Fraturas

O reparo de uma fratura envolve a expressão regulada de uma multiplicidade de genes e pode ser dividido em fases sobrepostas com características moleculares, bioquímicas, histológicas e biomecânicas particulares.

Imediatamente após a fratura, a ruptura dos vasos sanguíneos resulta em um hematoma, que preenche o espaço da fratura e envolve a área da lesão óssea (Fig. 21.12). O sangue coagulado possuiu uma malha de fibra, selando o local da fratura e criando um arcabouço tridimensional para o influxo de células inflamatórias e crescimento de fibroblastos e novos capilares. Simultaneamente, as plaquetas degranuladas e as células inflamatórias migradas secretam PDGF, TGF-β, FGF e outros fatores que ativam as células osteoprogenitoras no periósteo, na cavidade medular e nos tecidos moles circundantes, estimulando a atividade osteoclástica e osteoblástica. Ao final da primeira semana, uma massa de tecido predominantemente não calcificado — chamado *calo mole* ou *calo provisório* — fornece certa fixação entre as extremidades dos ossos fraturados. Após aproximadamente duas semanas, o calo mole é transformado em um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

calo ósseo. As células osteoprogenitoras ativadas depositam *tecido ósseo reticular*. Em alguns casos, as células mesenquimais ativadas tanto no tecido mole quanto no ósseo ao redor da linha da fratura se diferenciam também em condrócitos, os quais sintetizam fibrocartilagem e cartilagem hialina. A cartilagem recém-formada ao longo da linha de fratura sofre ossificação endocondral, formando uma rede contígua de osso com trabéculas ósseas recém-depositadas na medula e abaixo do periósteo. Desta forma, as extremidades fraturadas são interligadas (Fig. 21.12).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

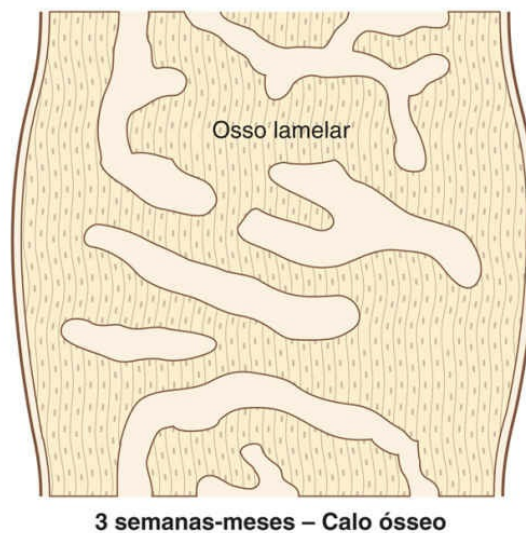
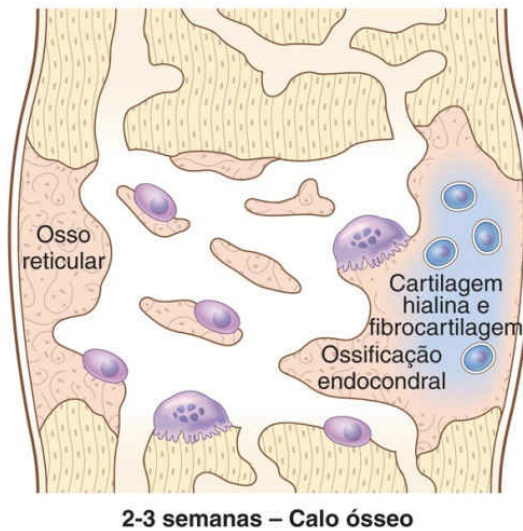
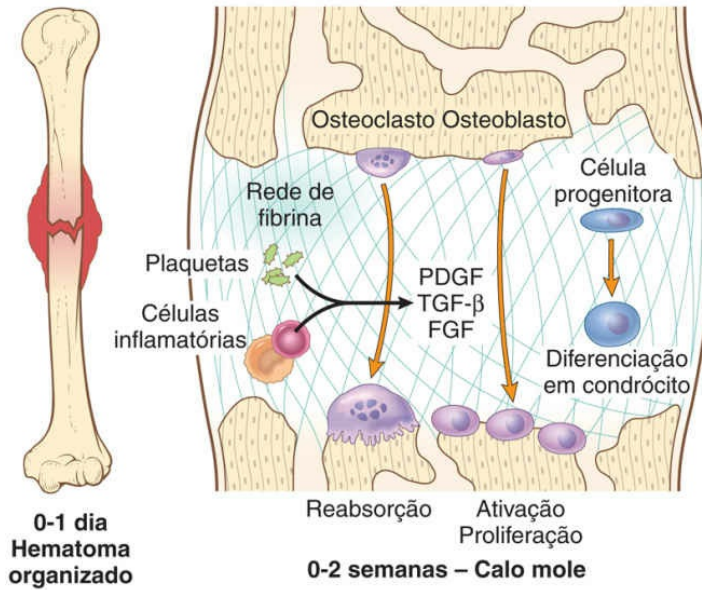



FIGURA 21.12 A reação a uma fratura se inicia com um hematoma organizado. Dentro de duas semanas, as duas extremidades do osso são unidas por uma rede de fibrina na qual osteoclastos, osteoblastos e condrócitos se diferenciam a partir de células precursoras. Essas células então produzem cartilagem e matriz óssea, que, por meio de uma imobilização adequada, sofrem remodelação originando um tecido ósseo lamelar normal.

À medida que o calo amadurece e é submetido às forças de sustentação de peso, as suas partes que não são fisicamente estressadas são reabsorvidas. Essa remodelação reduz o tamanho do calo até que a forma e o contorno do osso fraturado sejam restabelecidos por *osso lamelar*. O processo de reparo estará completo com a restauração da cavidade medular.

A sequência de eventos no reparo de uma fratura pode ser facilmente impedida ou bloqueada. A fratura deslocada e cominutiva frequentemente provocam alguma deformidade. A imobilização inadequada permite o movimento do calo e impede sua maturação normal, resultando em uma *união tardia* ou até mesmo uma *ausência de união* das extremidades. Se a ausência de união persistir, o calo malformado sofre degeneração cística, e a superfície luminal pode ser revestida por células semelhantes às sinoviais, criando uma falsa articulação ou *pseudoartrose*. Uma infecção no local da fratura, particularmente comum em fraturas expostas, constitui um grave obstáculo para o reparo. A desnutrição e a displasia esquelética também dificultam a consolidação de fraturas.

Osteonecrose (necrose avascular)

A osteonecrose refere-se ao infarto (necrose isquêmica) das células do osso e da medula. Várias condições predispõem a isquemia óssea, incluindo a lesão vascular (p. ex., trauma, vasculite), os medicamentos (p. ex., corticosteroides), doença sistêmica (crise falcêmica) e radiação. Em cerca de 25% dos casos, a causa é desconhecida. Os três mecanismos suspeitos de provocar osteonecrose são a ruptura mecânica de vasos, a oclusão trombótica e a compressão extravascular. A osteonecrose acomete uma ampla faixa etária, mas atinge mais as pessoas na faixa de 30 a 50 anos de idade e representa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cerca de 10% das substituições de quadril nos Estados Unidos.

Morfologia

Independentemente da etiologia, os infartos medulares são geográficos e acometem o osso trabecular e a medula. O córtex geralmente não é afetado devido ao fluxo sanguíneo colateral. Nos infartos subcondrais, um segmento de tecido triangular ou em forma de cunha que possui uma placa de osso subcondral como base sofre necrose. A cartilagem articular sobrejacente permanece viável, já que pode captar os nutrientes presentes no líquido sinovial. Microscopicamente, o tecido ósseo morto é caracterizado por lacunas vazias cercadas por adipócitos necróticos que frequentemente se rompem. Na resposta reparadora, os osteoclastos reabsorvem as trabéculas necróticas. As trabéculas remanescentes atuam como arcabouços tridimensionais para a deposição de osso neoformado em um processo denominado substituição rastejante. Nos infartos subcondrais, o ritmo desta substituição é muito lento para ser eficiente, ocorrendo um colapso do osso necrótico e uma distorção, fratura e até mesmo uma degeneração da cartilagem articular (Fig. 21.13).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 21.13 A cabeça femoral com uma área subcondral, em forma de cunha, de coloração amarelo pálida de osteonecrose (*seta*). O espaço entre a cartilagem articular e o osso sobrejacente foi causado por fraturas de compressão do osso trabecular sem reparo.

Curso Clínico

Os sintomas dependem da localização e da extensão do infarto. Normalmente, os infartos subcondrais causam dor, a qual é inicialmente associada apenas a situações de atividade física, até que se torna constante. Os infartos subcondrais geralmente colapsam e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

podem causar um quadro de osteoartrite secundária grave. O tratamento varia de medidas conservadoras (levantamento limitado de peso, imobilização) à cirurgia.

Osteomielite

A osteomielite denota inflação do osso e da medula, quase sempre secundária à infecção. A osteomielite pode ser uma complicação de qualquer infecção sistêmica, porém frequentemente se manifesta como um foco primário solitário da doença. Todos os tipos de microorganismos, incluindo vírus, parasitas, fungos e bactérias, podem causar osteomielite, mas as infecções por certas bactérias piogênicas e micobactérias são as mais comuns.

Osteomielite Piogênica

A osteomielite piogênica é praticamente sempre causada por bactérias e raramente por fungos. Os microorganismos podem atingir o osso por (1) disseminação hematogênica, (2) extensão a partir de um local contíguo e (3) implantação direta após fraturas expostas ou procedimentos ortopédicos. Por outro lado, em crianças saudáveis, a maioria dos casos de osteomielite é de origem hematogênica e se desenvolve nos ossos longos. Em adultos, entretanto, a osteomielite ocorre mais frequentemente como uma complicação de fraturas expostas, procedimentos cirúrgicos e infecções dos pés em diabéticos.

O *Staphylococcus aureus* é responsável por 80% a 90% dos casos de osteomielite piogênica confirmados por exame de cultura de células. Esses microorganismos expressam proteínas de parede celular que se ligam aos componentes da matriz óssea, como por exemplo, o colágeno e assim facilitam sua aderência ao osso. *Escherichia coli*, *Pseudomonas* e *Klebsiella* são muitas vezes isoladas de indivíduos com infecções do trato genitourinário ou daqueles que fazem uso abusivo de drogas intravenosas. Observam-se quadros de infecções bacterianas mistas em cenários onde há disseminação direta, inoculação de microorganismos durante cirurgias ou em casos de fraturas expostas. No período neonatal, o *Haemophilus influenzae* e os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estreptococos do grupo B são patógenos frequentes e os indivíduos com doença falcêmica apresentam uma predisposição à infecção por *Salmonella*. Em quase 50% dos casos suspeitos, nenhum microorganismo pode ser isolado.

A circulação vascular óssea, que varia de acordo com a idade, determina a localização da infecção na maior parte dos ossos longos. Em bebês e adultos, a comunicação vascular permite a propagação da infecção entre a metáfise e a epífise. Em contraste, a placa de crescimento avascular em crianças interrompe a propagação da infecção entre a metáfise e a epífise.

Morfologia

As alterações associadas à osteomielite dependem da fase (aguda, subaguda ou crônica) e da localização da infecção. Na fase aguda, as bactérias se proliferam e induzem uma reação inflamatória neutrofílica. A necrose das células ósseas e da medula ocorre nas primeiras 48 horas. As bactérias e a inflamação se espalham longitudinalmente e radialmente por todo o sistema de Havers até atingir o periósteo. Em crianças, o periósteo se encontra fracamente fixado ao córtex. Portanto, abscessos subperiósticos relativamente grandes podem se formar e ainda se estender por longas distâncias ao longo da superfície óssea. O deslocamento do periósteo prejudica ainda mais o suprimento de sangue para a região afetada, contribuindo para a necrose. O tecido ósseo morto é denominado **sequestro**. A ruptura do periósteo provoca a formação a um abscesso de tecido mole que pode canalizar para a pele, criando um seio de drenagem. Às vezes, o sequestro se desintegra, liberando fragmentos que atravessam o trato do seio.

Em bebês (e de modo incomum em adultos), a infecção das epífises pode se espalhar através da superfície articular ou ao longo das inserções capsulares e tendoligamentares até a articulação adjacente, resultando em artrite séptica ou supurativa, a qual, por sua vez, pode causar destruição da cartilagem articular e incapacidade permanente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Após a primeira semana, as células inflamatórias crônicas secretam citocinas que estimulam a reabsorção óssea osteoclástica, o crescimento de tecido fibroso e a deposição de tecido ósseo reativo na periferia. O osso neoformado pode formar uma capa de tecido vivo, denominado **invólucro**, ao redor do segmento de osso infectado desvitalizado (Fig. 21.14). Os achados histológicos da osteomielite crônica são mais proteicos, no entanto incluem tipicamente a fibrose da medula, sequestro e um infiltrato inflamatório de linfócitos e plasmócitos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

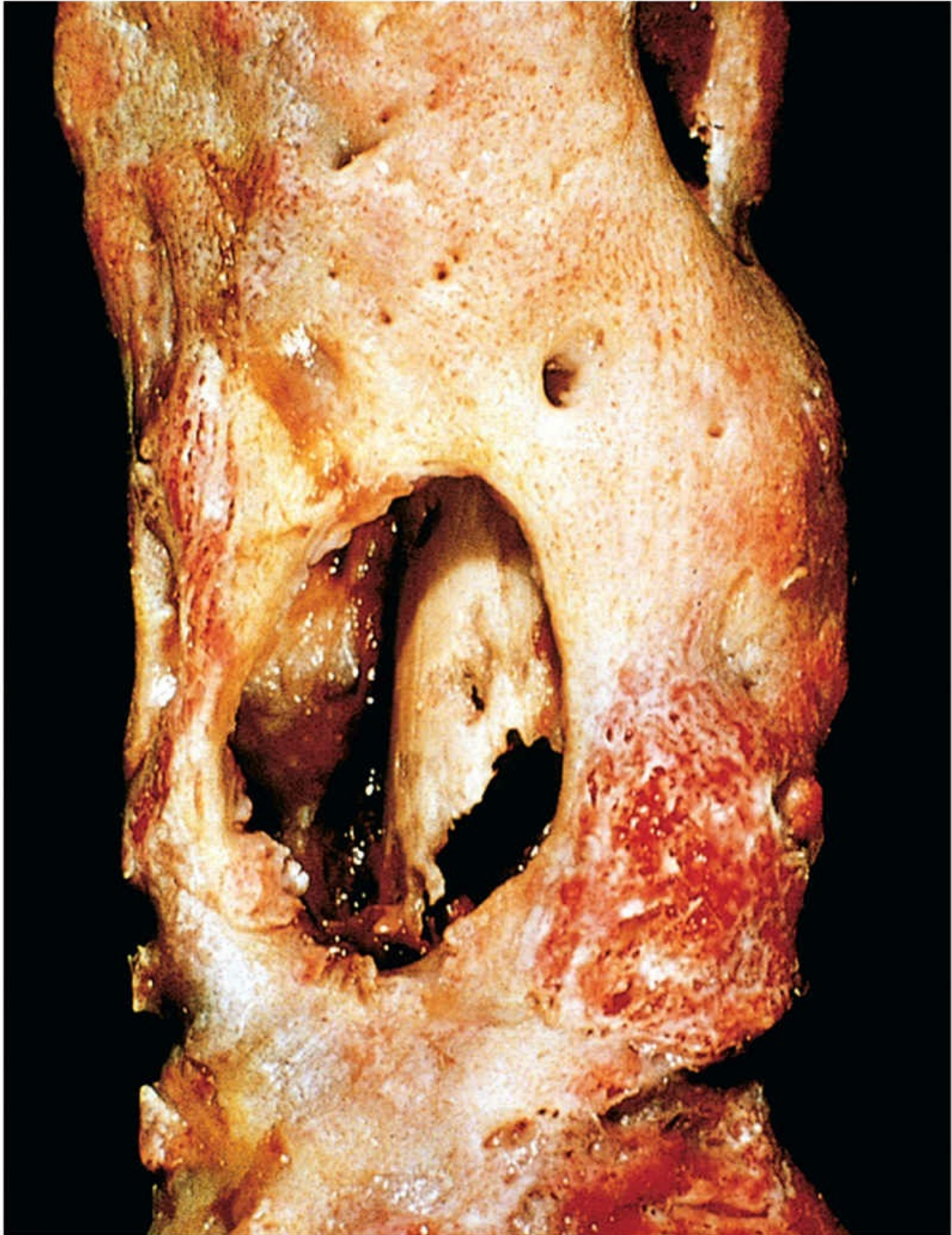



FIGURA 21.14 Fêmur ressecado de uma pessoa com osteomielite drenante. O trato de drenagem na capa subperiosteal de tecido ósseo neoformado viável (invólucro) mostra o córtex nativo necrótico mais interno (sequestro).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Curso Clínico

A osteomielite hematogênica às vezes se manifesta como uma doença sistêmica aguda, com mal-estar, febre, calafrios, leucocitose e dor palpitante significativa na região afetada. Em outros casos, sua manifestação é sutil, com apenas uma febre inexplicada (na maioria das vezes em bebês) ou dor localizada (muitas vezes em adultos). O diagnóstico é fortemente indicado por achados radiográficos característicos de um foco lítico de destruição óssea cercada por uma zona de esclerose. Na maioria dos casos, procedimentos como a biópsia e culturas ósseas são necessários para a identificação do patógeno. A combinação de antibióticos e a drenagem cirúrgica geralmente são curativas.

Em 5% a 25% dos casos, a osteomielite aguda não consegue se resolver e persiste como uma infecção crônica. As infecções crônicas podem se desenvolver quando há um atraso no diagnóstico, uma necrose óssea extensa, uma antibioticoterapia ou desbridamento cirúrgico inadequados ou ainda quando as defesas do hospedeiro estão enfraquecidas. O curso das infecções crônicas pode ser pontuado por crises agudas; estas geralmente são espontâneas e podem ocorrer após anos de dormência. Outras complicações da osteomielite crônica incluem a fratura patológica, amiloidose secundária, endocardite, sepse e desenvolvimento de carcinoma de células escamosas nos tratos sinusais drenantes e sarcoma no osso infectado.

Osteomielite Micobacteriana

A osteomielite micobacteriana, historicamente um problema nos países em desenvolvimento, teve sua incidência aumentada em países desenvolvidos devido aos padrões de imigração e aos pacientes imunocomprometidos. No geral, aproximadamente de 1% a 3% dos indivíduos com tuberculose pulmonar ou extrapulmonar desenvolvem infecção óssea.

Os microorganismos geralmente são disseminados por meio da corrente sanguínea e são provenientes de um foco de doença visceral ativa durante os estágios iniciais da infecção primária. A disseminação direta (p. ex., a partir de um foco pulmonar para uma costela ou dos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

linfonodos traqueobrônquicos para as vértebras adjacentes) também pode ocorrer. A infecção óssea pode persistir por anos até ser diagnosticada. Tipicamente, os indivíduos afetados apresentam dor localizada, febre baixa, calafrios e perda de peso. A infecção geralmente é isolada exceto em indivíduos imunocomprometidos. Os achados histológicos, constituídos por necrose caseosa e granulomas, são típicos da tuberculose. A osteomielite micobacteriana tende a ser mais destrutiva e resistente ao controle terapêutico do que a osteomielite piogênica.

A espondilite tuberculosa (mal de Pott) é uma infecção destrutiva das vértebras. A coluna vertebral está envolvida em 40% dos casos de osteomielite micobacteriana. A infecção atravessa os discos intervertebrais, afetando muitas vértebras e se estendendo até os tecidos moles. A destruição dos discos e vértebras frequentemente provoca fraturas por compressão permanentes, as quais resultam no desenvolvimento de escoliose ou cifose, além de déficits neurológicos secundários à compressão da medula espinal e dos nervos.

Tumores ósseos e lesões semelhantes a tumores

A raridade dos tumores ósseos primários e a cirurgia muitas vezes desfigurante necessária para tratar uma neoplasia óssea maligna tornam esse grupo de doenças particularmente desafiador. Aproximadamenrte 2.400 sarcomas ósseos primários são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos. A terapia visa melhorar a sobrevida, mantendo a função das partes do corpo afetadas. A predileção de tipos específicos de tumores por certos grupos etários e locais anatômicos particulares fornece pistas de diagnóstico importantes. Por exemplo, os picos de casos de osteossarcoma durante a adolescência afetando com maior frequência o joelho, enquanto o condrossarcoma afeta adultos de idade mais avançada e acomete a pelve e as extremidades proximais.

Os tumores ósseos podem se manifestar de várias maneiras. As lesões benignas mais comuns são frequentemente achados

******ebook converter DEMO Watermarks*******

assintomáticos acidentais. Muitos tumores, no entanto, causam dor ou uma massa tumoral de crescimento lento. Em algumas situações, o primeiro indício da presença de um tumor consite em uma fratura patológica. Os exames de imagem radiográfica possuem um papel importante no diagnóstico dessas lesões. Além de fornecer a localização exata e a extensão do tumor, os exames de imagem podem exibir características que restringem as possibilidades diagnósticas. Em quase todos os casos, a biópsia é necessária para o diagnóstico definitivo.

Quando possível, os tumores ósseos são classificados de acordo com a célula normal ou matriz que eles sintetizam. As lesões que não possuem homólogos de tecido normal são agrupadas de acordo com suas características clinicopatológicas (Tabela 21.1). *Os tumores benignos superam em grande parte seus equivalentes malignos* e ocorrem com maior frequência nas três primeiras décadas de vida. Em adultos de idade mais avançada, um tumor ósseo possui uma maior possibilidade de ser maligno.

Tabela 21.1

Classificação dos Tumores Ósseos Primários Selecionados

Categoria	Comportamento	Tipo de Tumor	Locais Comuns	Idade (anos)	Morfologia
Tumores formadores de cartilagem	Benigno	Osteocondroma	Metáfises de ossos longos	10-30	Excrescências ósseas com capa cartilaginosa
—	—	Condroma	Pequenos ossos das mãos e dos pés	30-50	Nódulo de cartilagem hialina circunscrito na medula
—	Maligno	Condrossarcoma (convencional)	Pelve, ombro	40-60	Estende-se da medula até o tecido mole, atravessando o córtex, condócitos com celularidade aumentada e atipia
Tumores formadores de tecido ósseo	Benigno	Osteoma osteoide	Metáfises de ossos longos	10-20	Corticais, microtrabéculas entrelaçadas de osso reticular
—	—	Osteoblastoma	Coluna vertebral	10-20	Elementos posteriores da vértebra, histologicamente semelhante ao osteoma osteoide
—	Maligno	Osteossarcoma	Metáfise do fêmur distal,	10-20	Crescimento para fora da medula, levantando o periósteo, as células malignas sintetizam osso

******ebook converter DEMO Watermarks*******

			tíbia proximal		reticular
Tumores de origem desconhecida	Benigno	Tumor de células gigantes	Epífises de ossos longos	20-40	Destrói a medula e o córtex, camadas de osteoclastos
—	—	Cisto ósseo aneurismático	Tíbia proximal, fêmur distal, vértebra	10-20	Corpo da vértebra, espaços hemorrágicos separados por septos fibrosos e celulares
—	Maligno	Sarcoma de Ewing	Diáfises de ossos longos	10-20	Camadas de pequenas células arredondadas primitivas

Adaptado de Unni KK, Inwards CY: *Dahlin's Bone Tumors*, ed 6. Philadelphia, 2010, Lippincott-Williams & Wilkins; com a permissão da Fundação Mayo.

Tumores Formadores de Tecido Ósseo

Todos os tumores dessa categoria produzem matriz osteoide não mineralizada ou osso reticular mineralizado.

Osteoma Osteoide e Osteoblastoma

O osteoma osteoide e o osteoblastoma são tumores benignos formadores de osso com características histológicas semelhantes, porém diferentes quanto às características clínicas e radiográficas. Os osteomas osteoides possuem, por definição, menos de 2 cm de diâmetro e são mais comuns em homens jovens. Aproximadamente 50% dos casos afetam o fêmur ou a tíbia, surgindo tipicamente no córtex. Geralmente, há uma camada espessa de osso cortical reativo, a qual pode ser o único indício radiográfico presente. Apesar de seu tamanho pequeno, eles se manifestam por dor noturna intensa que é aliviada pela ingestão de ácido acetilsalicílico e outros agentes anti-inflamatórios não esteroidais. A dor provavelmente é causada pela prostaglandina E_2 secretada por osteoblastos. O osteoblastoma possui um tamanho maior que 2 cm e acomete os elementos posteriores das vértebras (lâminas e pedículos) com mais frequência. A dor não responde ao ácido acetilsalicílico e o tumor geralmente não induz uma reação óssea significativa. O osteoma osteoide é muitas vezes tratado por meio de ablação por radiofrequência, enquanto o osteoblastoma geralmente é curetado ou excisado. A transformação maligna é rara.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

O osteoma osteoide e o osteoblastoma apresentam-se como massas de formato arrodondado a oval, de tecido acastanhado de aparência arenosa e hemorrágica. Eles são bem circunscritos e compostos por trabéculas delicadas interconectadas de modo aleatório de osso reticular que são delimitadas de modo saliente por uma única camada de osteoblastos (Fig. 21.15). O estroma ao redor do osso neoplásico consiste em tecido conjuntivo frouxo com muitos capilares dilatados e congestos. O tamanho relativamente pequeno, as margens bem definidas e as características citológicas benignas dos osteoblastos neoplásicos auxiliam na sua distinção do osteossarcoma. Os osteomas osteoides induzem a formação de uma grande quantidade de osso reativo, que circunda a lesão.

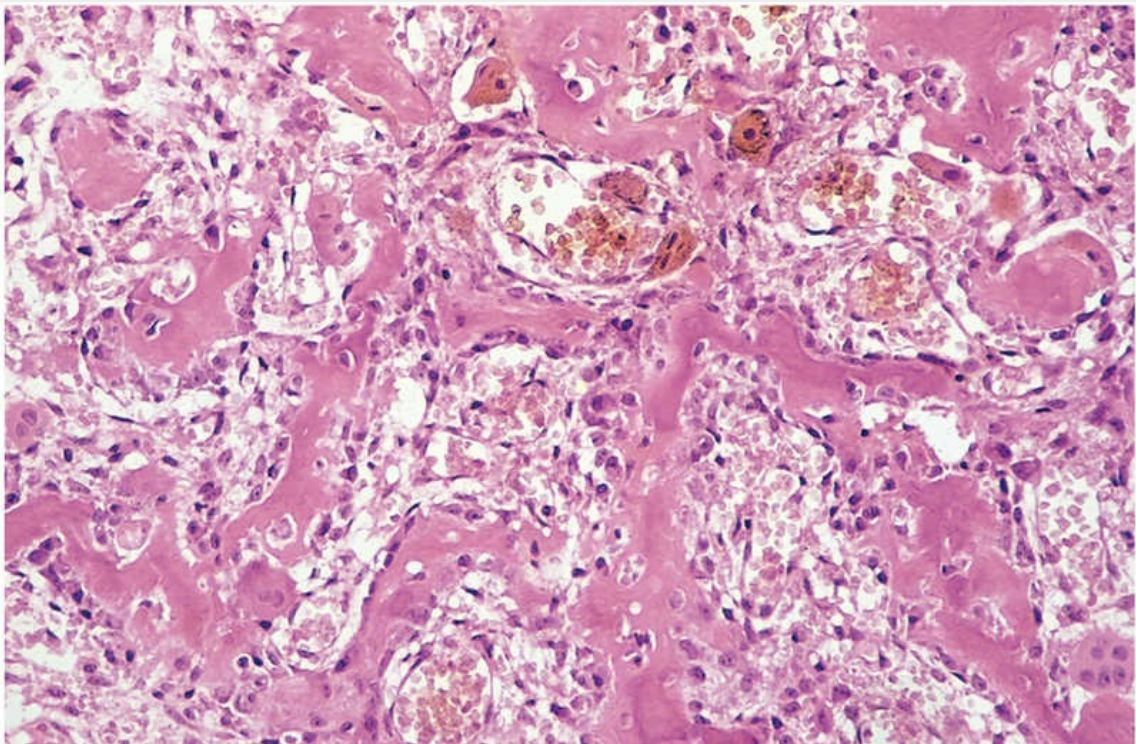



FIGURA 21.15 Osteoma osteoide composto de trabéculas de osso reticular interconectadas aleatoriamente e delimitadas por osteoblastos proeminentes. Os espaços intertrabeculares estão preenchidos por tecido conjuntivo frouxo vascularizado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Osteossarcoma

O osteossarcoma é um tumor maligno que produz matriz osteoide ou osso mineralizado. Excluindo-se os tumores hematopoiéticos (mieloma e linfoma), o osteossarcoma é o tumor maligno primário mais comum do osso. O osteossarcoma apesenta uma distribuição de faixa etária bimodal; 75% dos osteossarcomas ocorrem em pessoas com menos de 20 anos de idade. O segundo pico ocorre em adultos de idade mais avançada, que frequentemente sofrem de condições conhecidas por sua predisposição ao osteossarcoma, como a doença de Paget, infartos ósseos e radiação prévia. Estes são referidos como osteossarcomas secundários. No geral, os homens são mais comumente afetados do que as mulheres (1,6:1). Os locais mais comuns em adolescentes são as regiões metafisárias do fêmur distal e a tibia proximal.

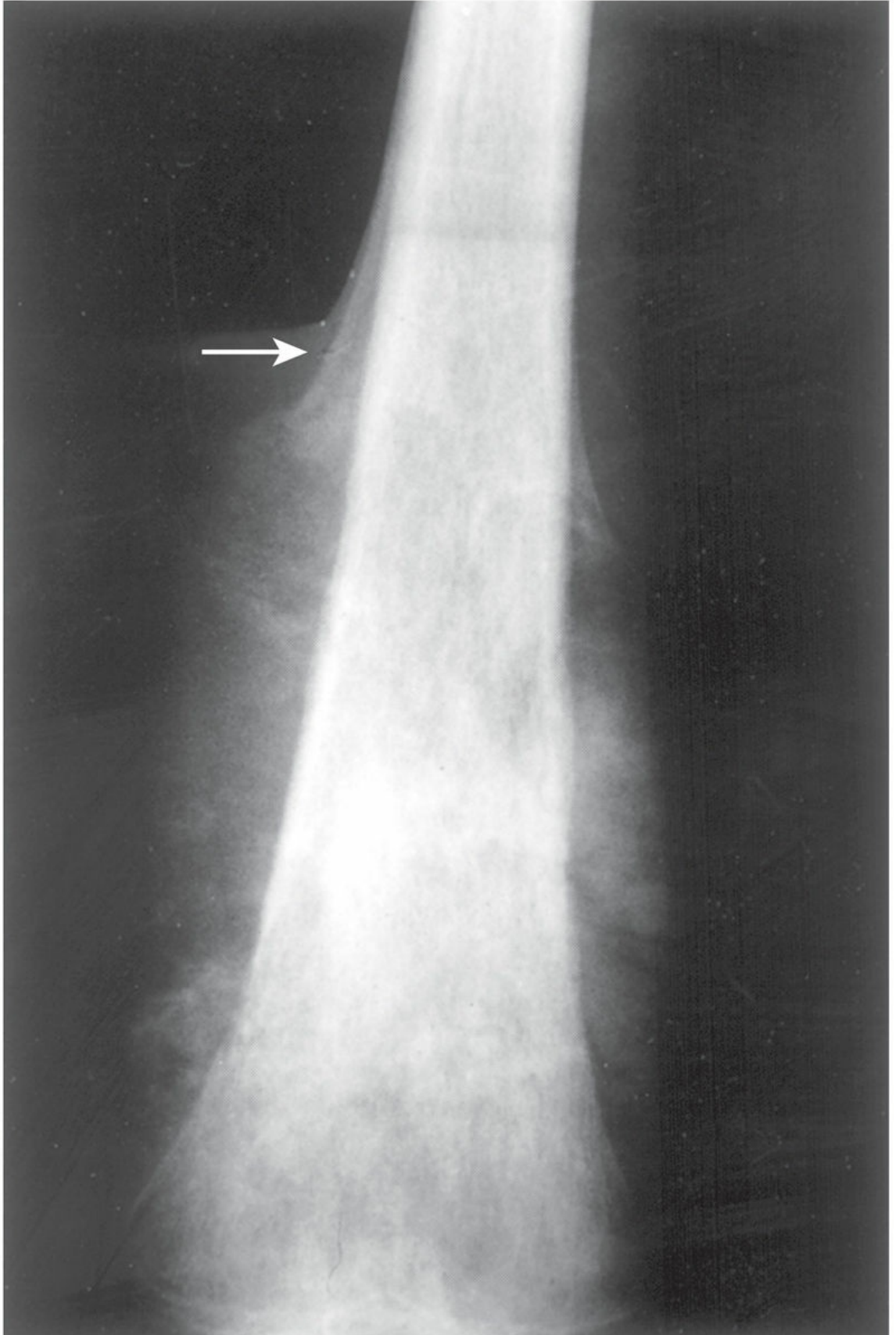
Os osteosarcomas apresentam-se como massas dolorosas, de crescimento progressivo. Às vezes, uma fratura patológica é o primeiro indício da doença. As radiografias geralmente mostram uma massa grande, destrutiva, mista, lítica e esclerótica com margens infiltrativas (Fig. 21.16). O tumor frequentemente atravessa o córtex e levanta o periósteo, resultando em uma formação óssea subperióstica reativa. A forma sombreada triangular entre o córtex e as extremidades deslocadas do periósteo, conhecida radiograficamente como *triângulo de Codman*, é indicativa de um tumor agressivo, mas não é patognomônico do osteossarcoma.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 21.16 Osteossarcoma femoral distal com formação óssea proeminente que se estende para os tecidos moles. O periósteo, que foi deslocado para cima, provocou a formação de uma capa triangular de osso reativo denominada triângulo de Codman (*seta*).

Patogenia

Aproximadamente 70% dos osteossarcomas apresentam anormalidades genéticas adquiridas, tais como aberrações cromossômicas numéricas e estruturais complexas. Estudos moleculares demonstraram que esses tumores geralmente possuem mutações em genes supressores de tumores e em oncogenes bem conhecidos:

- O gene *RB* é um regulador negativo crítico do ciclo celular. Os pacientes com mutações germinativas no gene *RB* possuem um risco 1.000 vezes maior de desenvolver osteossarcoma e as mutações somáticas deste gene estão presentes em até 70% de osteossarcomas esporádicos.
- O gene *TP53* codifica uma proteína que atua como guardiã da integridade genômica, promovendo o reparo do DNA e a apoptose de células irreversivelmente danificadas. Os pacientes com a síndrome de Li-Fraumeni, que possuem mutações germinativas do gene *TP53*, apresentam uma incidência muito elevada de osteossarcoma, e anormalidades que interferem na função da p53 são comuns em tumores esporádicos.
- O gene *CDKN2A* está inativado em vários osteossarcomas. Este gene codifica dois supressores de tumor, a p16 (um regulador negativo das cinases dependentes de ciclina) e a p14 (que aumenta a função da p53).
- Os genes *MDM2* e *CDK4*, os quais são reguladores do ciclo celular que inibem a função da p53 e do RB, respectivamente, são superexpressos em muitos osteossarcomas de baixo grau.

Vale ressaltar que os osteossarcomas atingem seu pico de incidência

******ebook converter DEMO Watermarks*******

na época do impulso de crescimento da adolescência e ocorrem com maior frequência na região da placa de crescimento nos ossos de crescimento mais rápido. O aumento da proliferação nesses locais pode predispor ao desenvolvimento do osteossarcoma.

Morfologia

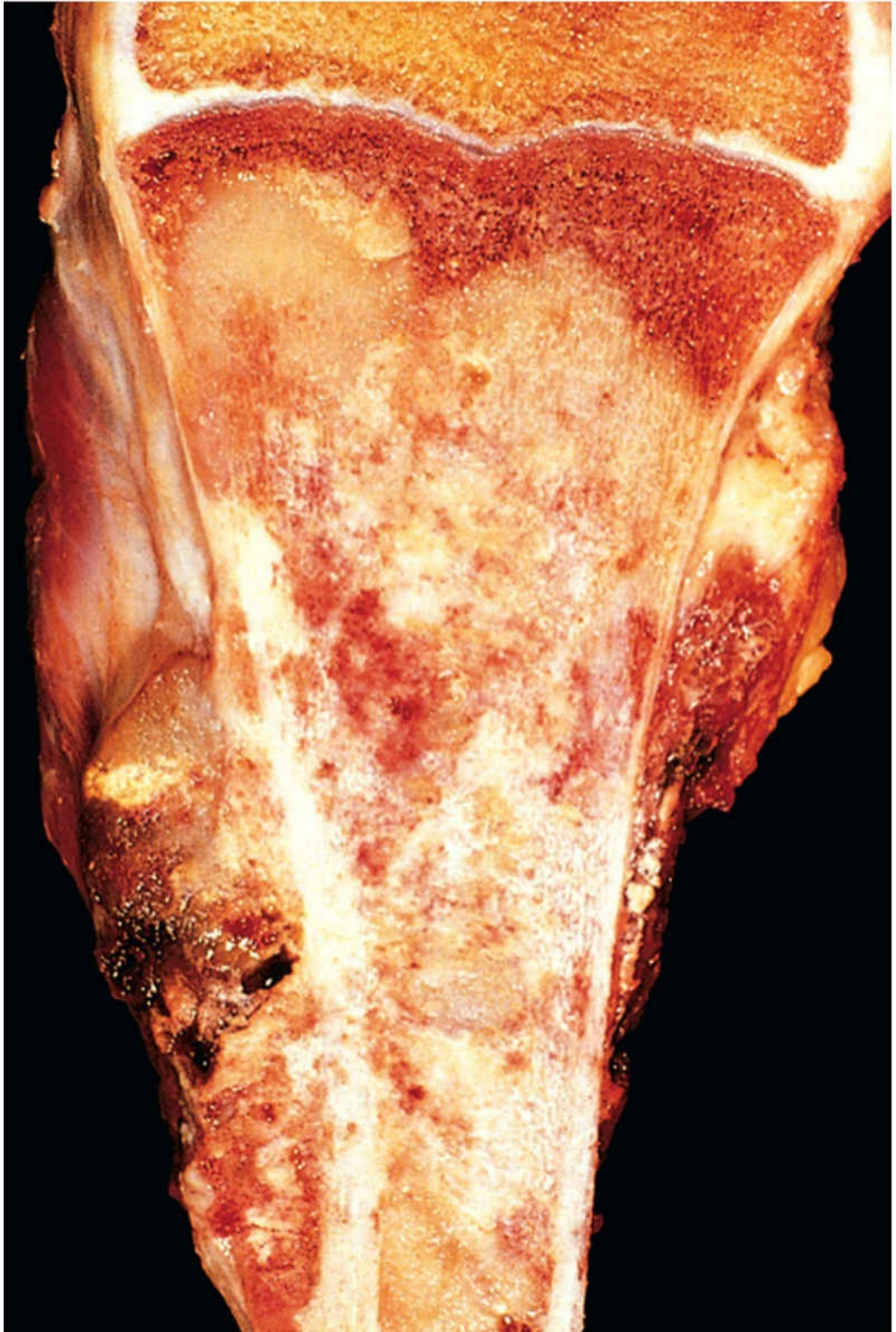
Os osteosarcomas são tumores volumosos de coloração cinza-esbranquiçada e de aparência arenosa e muitas vezes possuem áreas de hemorragia e degeneração cística (Fig. 21.17). Os tumores frequentemente destroem os córtices circundantes e produzem massas de tecidos moles. Eles se espalham extensivamente no canal medular, se infiltrando e substituindo a medula. Em casos raros, penetram a placa epifisária ou entram no espaço da articulação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 21.17 Osteossarcoma da tíbia proximal. O tumor pardo-esbranquiçado preenche a maior parte da cavidade medular da metáfise e da diáfise proximal. Ele se infiltrou através do córtex, levantou o periósteo e formou massas de tecido mole em ambos os lados do osso.

A formação de matriz osteoide ou osso mineralizado por células tumorais malignas é primordial para o diagnóstico de osteossarcoma (Fig. 21.18). O osso neoplásico geralmente possui aspecto delicado e semelhante à renda, mas também pode ser depositado como largas camadas ou trabéculas primitivas. As células tumorais variam em tamanho e forma (*pleomórficas*) e frequentemente possuem grandes núcleos hipercromáticos. Células tumorais gigantes anormais, invasão vascular e necrose são comuns. A atividade mitótica é alta, incluindo formas atípicas (p. ex., mitoses tripolares).

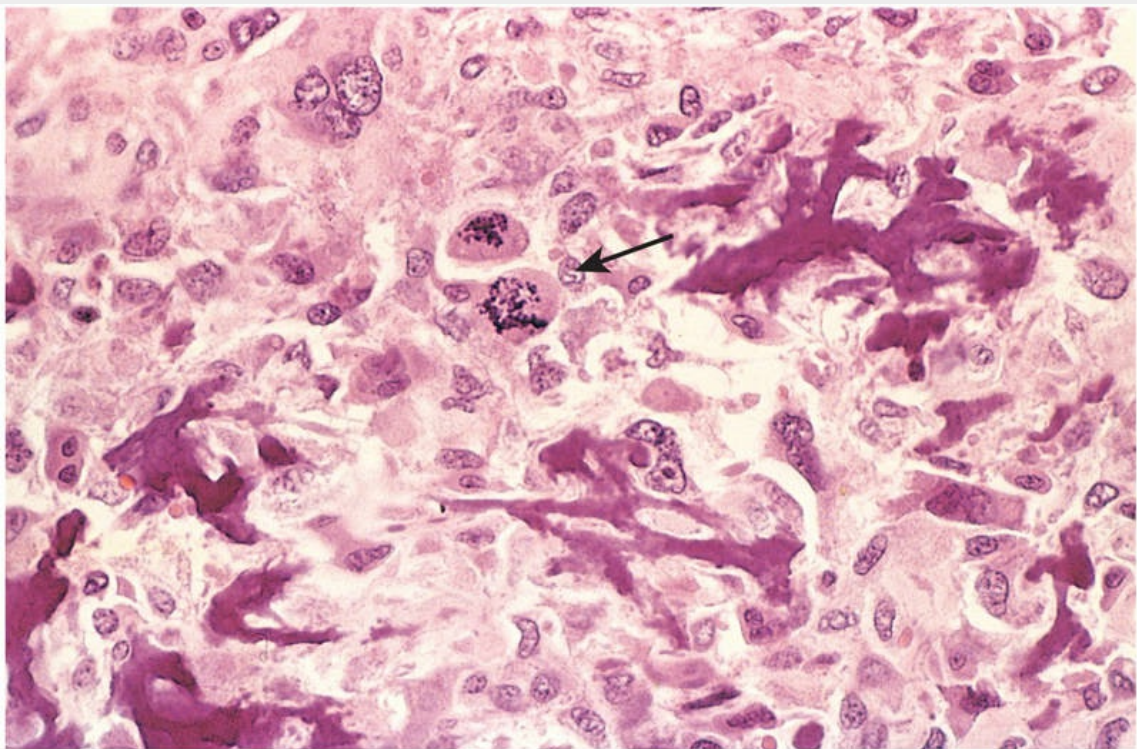



FIGURA 21.18 Padrão fino e semelhante à renda de osso neoplásico produzido por células tumorais anaplásicas malignas em um osteossarcoma. Observe a figura de mitose anormal (*seta*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Curso Clínico

O tratamento do osteosarcoma consiste em uma abordagem multimodal que inclui (1) quimioterapia neoadjuvante, (2) cirurgia e (3) quimioterapia. A quantidade de necrose induzida pela quimioterapia encontrada na ressecção cirúrgica é um importante fator prognóstico. Essas neoplasias agressivas se disseminam para os pulmões por meio da corrente sanguínea. Embora o prognóstico tenha melhorado substancialmente desde o advento da quimioterapia, com as taxas de sobrevida em 5 anos atingindo 60% a 70% em pacientes sem metástases detectáveis no momento do diagnóstico inicial, o desfecho clínico para pacientes com metástases, recorrência da doença ou osteossarcoma secundário ainda é ruim.

Tumores Formadores de Cartilagem

Esses tumores são caracterizados pela formação de cartilagem hialina. Os tumores cartilaginosos benignos são muito mais comuns do que os malignos.

Osteocondroma

O osteocondroma, conhecido clinicamente como exostose, é um tumor benigno revestido por cartilagem que se liga ao esqueleto subjacente por um pedículo ósseo. Aproximadamente 85% são solitários. Os restantes estão associados à *síndrome das exostoses hereditárias múltiplas* (descrita mais adiante). Os osteocondromas solitários geralmente são diagnosticados no final da adolescência e no início da idade adulta, porém os osteocondromas múltiplos se tornam evidentes durante a infância. Os homens são afetados três vezes mais do que as mulheres. Os osteocondromas desenvolvem-se em ossos de origem endocondral e surgem na metáfise próxima à placa de crescimento de ossos tubulares longos, especialmente ao redor do joelho (Fig. 21.19). Eles se manifestam como massas de crescimento lento que podem ser dolorosas caso comprimam um nervo ou se o pedículo for fraturado. Em muitos casos, eles são detectados

******ebook converter DEMO Watermarks*******

acidentalmente. Nas exostoses hereditárias múltiplas, os ossos subjacentes podem estar curvados e encurtados, refletindo um distúrbio associado ao crescimento epifisário.

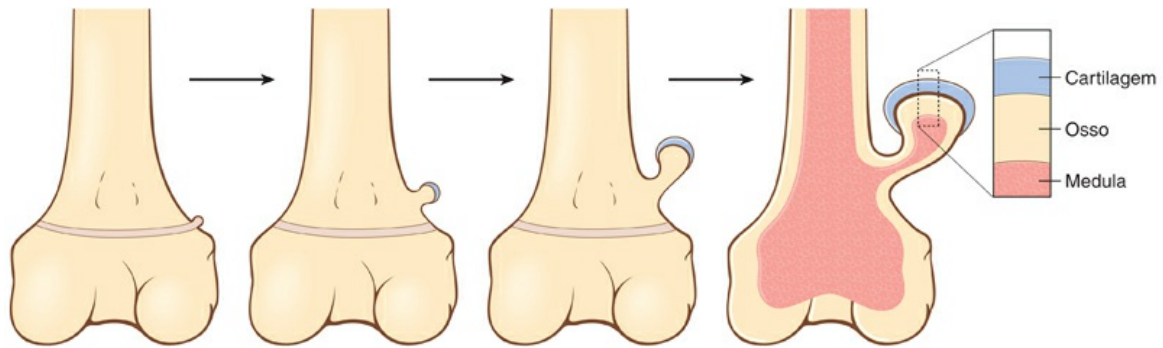



FIGURA 21.19 O desenvolvimento de um osteocondroma, inciando-se com uma excrescência a partir da cartilagem epifisária.

Patogenia

As exostoses hereditárias estão associadas a mutações germinativas de perda de função nos genes *EXT1* ou *EXT2* e a perda subsequente do alelo selvagem remanescente em condrócitos da placa de crescimento. A expressão reduzida dos genes *EXT1* ou *EXT2* também foi observada em osteocondromas esporádicos. Esses genes codificam enzimas que sintetizam glicosaminoglicanos sulfato de heparan. A redução ou anormalidade dos glicosaminoglicanos podem evitar a difusão normal dos fatores Hedgehog, que são reguladores locais do crescimento da cartilagem, interrompendo, portanto, a diferenciação de condrócitos e o desenvolvimento esquelético.

Morfologia

Os osteocondromas são sésseis ou pedunculados e o tamanho varia de 1 a 20 cm. A cobertura é composta de cartilagem hialina benigna (Fig. 21.20) e é revestida perifericamente por pericôndrio. A cartilagem se asemelha a uma placa de crescimento desorganizada e sofre ossificação endocondral, com o osso recém-formado

******ebook converter DEMO Watermarks*******

organizando a porção interna da cabeça e do pedículo. O córtex do pedículo se funde com o córtex do osso subjacente, resultando em uma ligação de continuidade entre a medula do osteocondroma e o osso hospedeiro.

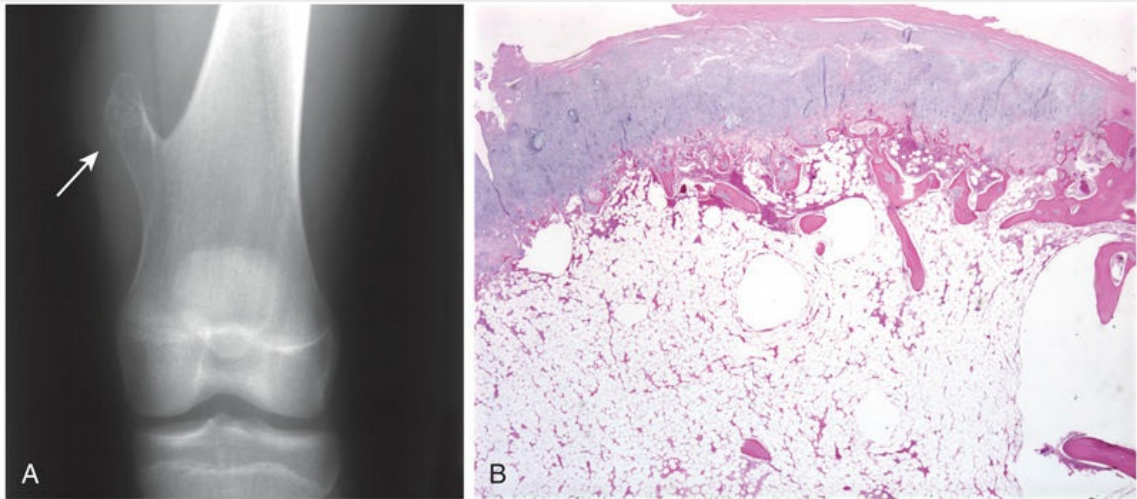



FIGURA 21.20 Osteocondroma. (A) Radiografia de um osteocondroma emergindo do fêmur distal (*seta*). (B) A cobertura de cartilagem possui um aspecto histológico de cartilagem semelhante a uma placa de crescimento desorganizada.

Curso Clínico

Os osteocondromas geralmente param de crescer no momento do fechamento da placa de crescimento. Os tumores sintomáticos são curados por excisão simples. Raramente em casos esporádicos, porém mais comum naqueles com exostoses hereditárias múltiplas (5-20%), os osteocondromas evoluem para condrossarcomas.

Condroma

Os condromas são tumores benignos de cartilagem hialina que geralmente ocorrem em ossos de origem endocondral. Eles surgem a partir da cavidade medular (*encondroma*) ou da superfície cortical (*condromas justacorticais*). Os encondromas geralmente são diagnosticados em indivíduos de 20 a 50 anos de idade.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Normalmente, eles se manifestam como lesões metafisárias solitárias dos ossos tubulares das mãos e dos pés. As características radiográficas consistem em nódulo radiolucente circunscrito com calcificações irregulares centrais, uma borda esclerótica e um córtex intacto (Fig. 21.21). A *doença de Ollier* e a *síndrome de Maffucci* são distúrbios caracterizados por encondromas múltiplos (encondromatose). A síndrome de Maffucci também está associada a outros tumores raros.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 21.21 Encondroma da falange proximal. O nódulo radiolúcido de cartilagem com calcificação central adelgaça, porém não penetra no córtex.

A maioria dos encondromas de ossos longos é assintomática e são detectados acidentalmente. Ocasionalmente, eles são dolorosos e causam fratura patológica. Os tumores na encondromatose podem ser numerosos e grandes, causando deformidades graves, especialmente dos dedos (falanges).

Patogenia

As mutações heterozigóticas de ganho de função nos genes *IDH1* e *IDH2*, os quais codificam as enzimas isocitrato desidrogenases, foram identificadas nos condrócitos de encondromas sindrômicos e solitários. Os pacientes com síndromes de encondroma são mosaicos, abrigando mutações do gene *IDH* em apenas um subconjunto de células ditas normais de todo o organismo. As mutações conferem uma nova atividade enzimática para as proteínas IDH, que por sua vez induzem a síntese de 2-hidroxiglutarato. Conforme discutido no Capítulo 6, este então denominado "oncometabólito" interfere na regulação da metilação do DNA e também foi implicado no desenvolvimento de certos tumores gliais e de um subconjunto de leucemias mieloides agudas.

Morfologia

Os encondromas são geralmente menores que 3 cm, de coloração cinza-azulada e translúcidos. Eles são compostos de nódulos bem circunscritos de cartilagem hialina contendo condrócitos benignos (Fig. 21.22). A periferia dos nódulos pode sofrer ossificação endocondral e o centro pode se calcificar e infartar. Em alguns casos, os encondromas sindrômicos são mais celularizados e possuem mais atipias do que os encondromas esporádicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

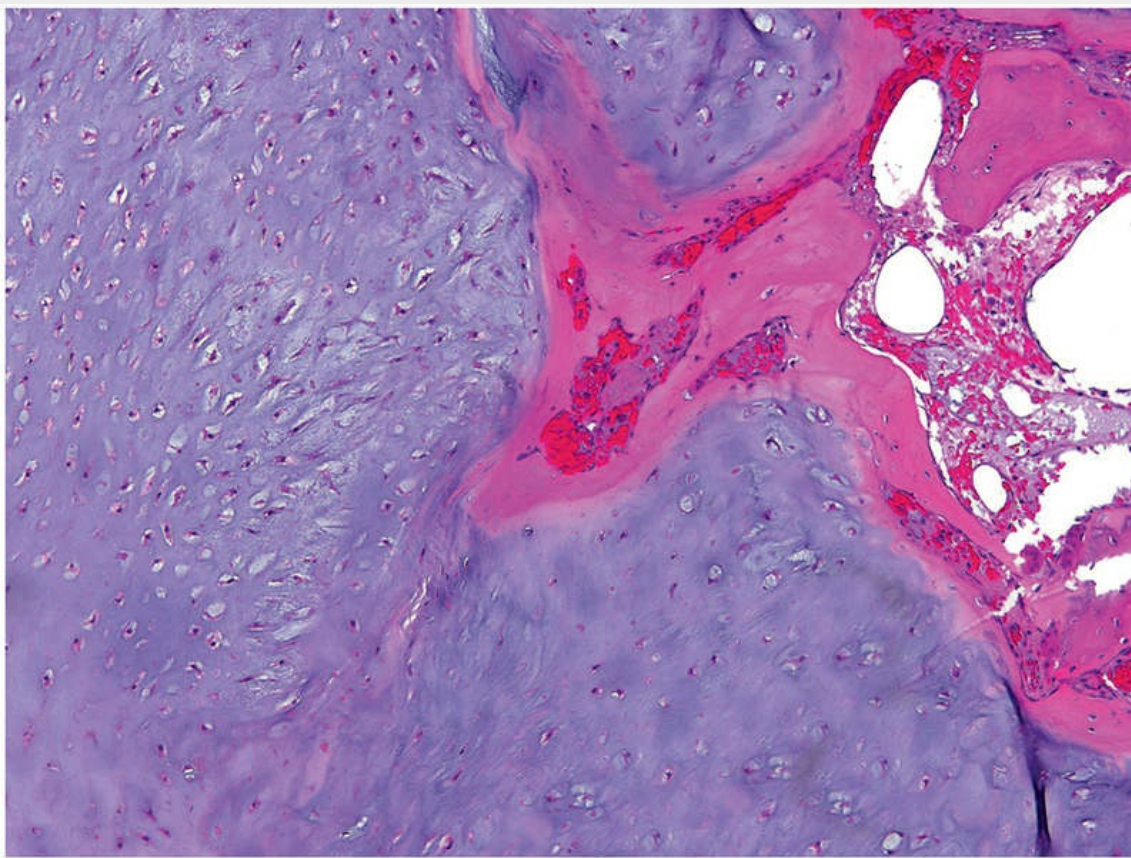



FIGURA 21.22 Encondroma composto por um nódulo de cartilagem hialina circunscrita por uma fina camada de osso reativo.

Curso Clínico

O potencial de crescimento dos condromas é limitado. O tratamento depende da situação clínica e geralmente inclui acompanhamento ou curetagem. Os condromas solitários raramente sofrem transformação sarcomatosa, contudo aqueles associados à encondromatose o fazem com maior frequência. Os indivíduos portadores da síndrome de Maffucci também apresentam risco de desenvolvimento de outras neoplasias, incluindo os gliomas cerebrais.

Condrossarcoma

Os condrossarcomas são tumores malignos que produzem cartilagem. Eles são subclassificados em vários tipos: *convencional* (sintetizam cartilagem hialina), *desdiferenciado*, *células claras* e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mesenquimal. Aproximadamente 90% dos condrossarcomas são do tipo convencional. O condrossarcoma ocorre aproximadamente com a metade da frequência observada no osteossarcoma. Geralmente, os indivíduos com condrossarcoma convencional possuem idade de 40 anos ou mais. Estes tumores afetam os homens duas vezes mais frequentemente que as mulheres. As variantes células claras, e principalmente mesenquimais, ocorrem em crianças e adultos jovens. Os condrossarcomas comumente surgem no esqueleto axial, especialmente na pelve, ombro e costelas. Ao contrário do encondroma benigno, as extremidades distais raramente são afetadas. Em exames de imagem, a cartilagem calcificada aparece como focos de densidades floculantes que podem destruir o córtex e formar uma massa de tecido mole. Aproximadamente 15% dos condrossarcomas convencionais são secundários, decorrentes de um encondroma ou de um osteocondroma preexistente.

Patogenia

Embora os condrossarcomas sejam geneticamente heterogêneos, algumas anormalidades repetitivas foram identificadas. Os condrossarcomas que surgem na síndrome de osteocondromas múltiplos possuem mutações nos genes *EXT*, e tanto os condrossarcomas relacionados com a condromatose quanto os esporádicos podem exibir mutações nos genes *IDH1* e *IDH2*. A mutação do gene *COL2A1* do colágeno e o silenciamento do gene supressor de tumor *CDKN2A* via metilação do DNA também são relativamente comuns em tumores esporádicos.

Morfologia

Os **condrossarcomas convencionais** são tumores grandes e volumosos compostos por nódulos de cartilagem translúcida de coloração branca-acinzentada e brilhante, além de áreas gelatinosas ou mixoides (Fig. 21.23A). Pontos de calcificação estão tipicamente presentes e a necrose central pode criar espaços císticos. O tumor se espalha através do córtex em direção aos músculos ou ao tecido

******ebook converter DEMO Watermarks*******

adiposo circunjacente. Histologicamente, a cartilagem se infiltra na cavidade da medula e envolve as trabéculas ósseas normais (Fig. 21.23B). Os tumores variam quanto à celularidade, atipia citológica e atividade mitótica, atribuindo-se graus de 1 a 3. Os tumores de grau 1 apresentam uma celularidade relativamente baixa e os condrócitos possuem núcleos vesiculares grandes com nucléolos pequenos. Por outro lado, os condrossarcomas de grau 3 são caracterizados por uma alta celularidade, pleomorfismo extremo com células tumorais gigantes bizarras e mitoses.

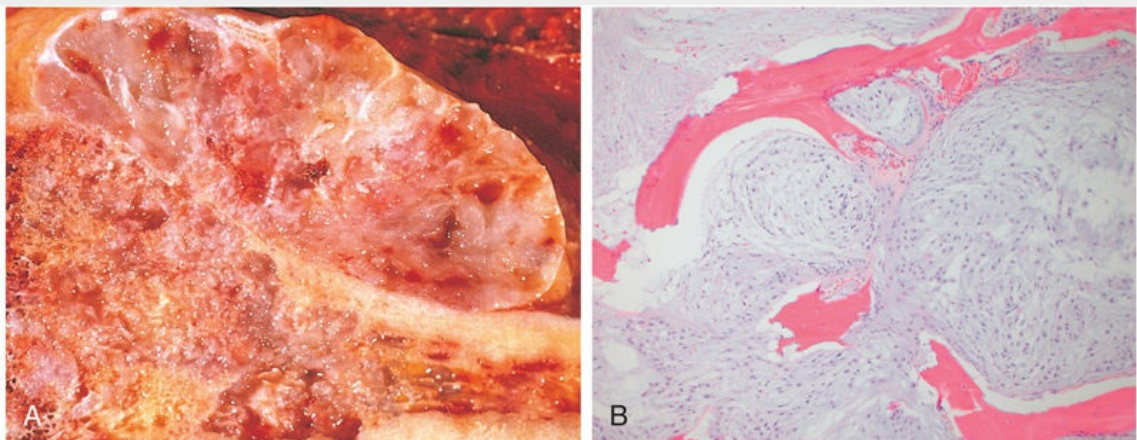



FIGURA 21.23 Condrosarcoma. (A) Nódulos de cartilagem hialina e mixoide que se expandem por toda a cavidade medular, crescendo através do córtex e formando uma massa de tecido mole relativamente bem circunscrita. (B) O condrossarcoma convencional envolve o osso lamelar nativo como uma massa confluente de cartilagem.

Curso Clínico

Os condrosarcomas geralmente se manifestam como massas dolorosas, em crescimento progressivo. A classificação tumoral prevê o desfecho clínico, que varia desde 80% de sobrevida em 5 anos para tumores de grau 1 até 43% para tumores de grau 3. Os condrossarcomas de grau 1 raramente apresentam metástase, enquanto 70% dos tumores de grau 3 se disseminam por via hematogênica, especialmente para os pulmões. O tratamento do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

condrossarcoma convencional consiste em uma ampla excisão cirúrgica. Os tumores mesenquimais e desdiferenciados também são excisados e adicionalmente tratados com quimioterapia devido ao seu curso clínico mais agressivo.

Tumores de Origem Desconhecida

Sarcoma de Ewing

O sarcoma de Ewing é um tumor maligno composto de células redondas primitivas com diferentes graus de diferenciação neuroectodérmica e uma assinatura molecular característica (descrita mais adiante). Tumores anteriormente classificados como **tumor neuroectodérmico primitivo** (TNEP) e tumor de Askin foram agrupados em uma categoria única de sarcoma de Ewing.

O sarcoma de Ewing representa cerca de 10% dos tumores ósseos malignos primários e, após o osteossarcoma, é o segundo sarcoma ósseo mais comum em crianças. De todos os sarcomas ósseos, os sarcomas de Ewing surgem em uma idade média mais jovem (80% possuem idade inferior a 20 anos). Os meninos são ligeiramente mais afetados que as meninas e há uma predileção por caucasianos. Os tumores geralmente surgem na diáfise de ossos tubulares longos, porém 20% são extraesqueléticos. Eles se manifestam como grandes massas dolorosas e o local afetado é frequentemente macio, quente e inchado. As radiografias simples mostram um tumor lítico destrutivo com margens infiltrativas que se estendem para os tecidos moles circundantes. A reação periosteal característica produz camadas de osso reativo depositadas em um padrão semelhante à *casca de cebola*.

Patogenia

A grande maioria (85%) dos sarcomas de Ewing contém uma translocação balanceada (11;22) (q24;q12) gerando a fusão do gene *EWSR1* no cromossomo 22 ao gene *FLI1* no cromossomo 11. Variações dessa translocação fundem o gene *EWSR1* a outros membros da família de fatores de transcrição ETS. O mecanismo pelo qual as proteínas de fusão EWS contribuem para a transformação permanece

******ebook converter DEMO Watermarks*******

incerto; efeitos sobre a transcrição, "splicing" do RNA e vias do ciclo celular já foram propostos. Adicionalmente, a célula de origem continua não identificada; as principais candidatas são as células-tronco mesenquimais e as células neuroectodérmicas primitivas.

Morfologia

Surgindo na cavidade medular, o sarcoma de Ewing geralmente invade o córtex, o periósteo e os tecidos moles. O tumor é macio, de coloração pardo-esbranquiçada e frequentemente exibe áreas de hemorragia e necrose. É um dos tumores pequenos, de células arredondas azuis encontrados em crianças (Cap. 7). Como outros tumores deste grupo, o sarcoma de Ewing é composto de camadas de pequenas células arredondadas e uniformes que são ligeiramente maiores e mais coesas que os linfócitos (Fig. 21.24). As células possuem citoplasma escasso, que pode exibir uma coloração clara devido ao grande conteúdo de glicogênio. Rosetas de Homer-Wright (agrupamentos concêntricos de células com um espaço fibrilar central) podem estar presentes e indicam um maior grau de diferenciação neuroectodérmica. As células tumorais não produzem osso nem cartilagem.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

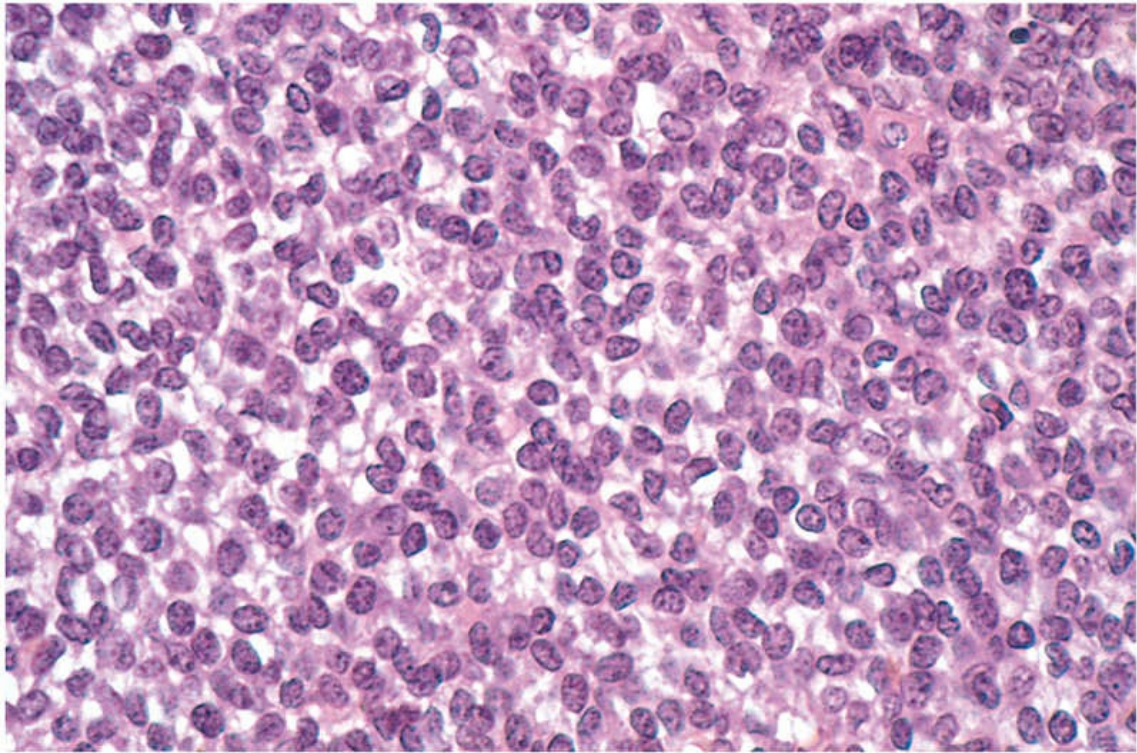



FIGURA 21.24 Sarcoma de Ewing composto de camadas de pequenas células arredondadas com citoplasma claro.

Curso Clínico

Os sarcomas Ewing consistem em neoplasias malignas agressivas tratadas por quimioterapia neoadjuvante seguida de excisão cirúrgica com ou sem radiação. Com o tratamento quimioterápico, é possível uma sobrevida em 5 anos de 75% e a cura em longo prazo de 50% dos pacientes afetados.

Tumor de Células Gigantes

O tumor de células gigantes é assim denominado porque **as células gigantes multinucleadas semelhantes aos osteoclastos predominam no exame histológico**. É uma neoplasia localmente agressiva que afeta quase que exclusivamente adultos. Os tumores de células gigantes surgem nas epífises de ossos longos, mais comumente no fêmur distal e tibia proximal. A localização típica desses tumores ao redor das articulações frequentemente causa sintomas semelhantes à artrite.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Ocasionalmente, eles se manifestam como fraturas patológicas.

Patogenia

Evidências experimentais sugerem que as células neoplásicas do tumor das células gigantes são precursores osteoblásticos, que representam apenas uma minoria das células do tumor. As células neoplásicas expressam altos níveis de RANKL, o qual promove a proliferação e diferenciação de células precursoras de osteoclastos normais em osteoclastos. Os osteoclastos, por sua vez, causam uma reabsorção localizada do osso, porém altamente destrutiva.

Morfologia

Os tumores de células gigantes muitas vezes destroem o córtex subjacente, produzindo uma massa abaulada de tecido macio delimitado por uma fina camada de osso reativo (Fig. 21.25). Na avaliação macroscópica, são massas de coloração vermelho-acastanhada que frequentemente sofrem degeneração cística. Microscopicamente, o tumor apresenta uma marcante ausência de osso ou cartilagem, sendo constituído por numerosas células gigantes semelhantes à osteoclastos contendo 100 ou mais núcleos, exibindo células tumorais uniformes, ovais e mononucleares entre elas (Fig. 21.26).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

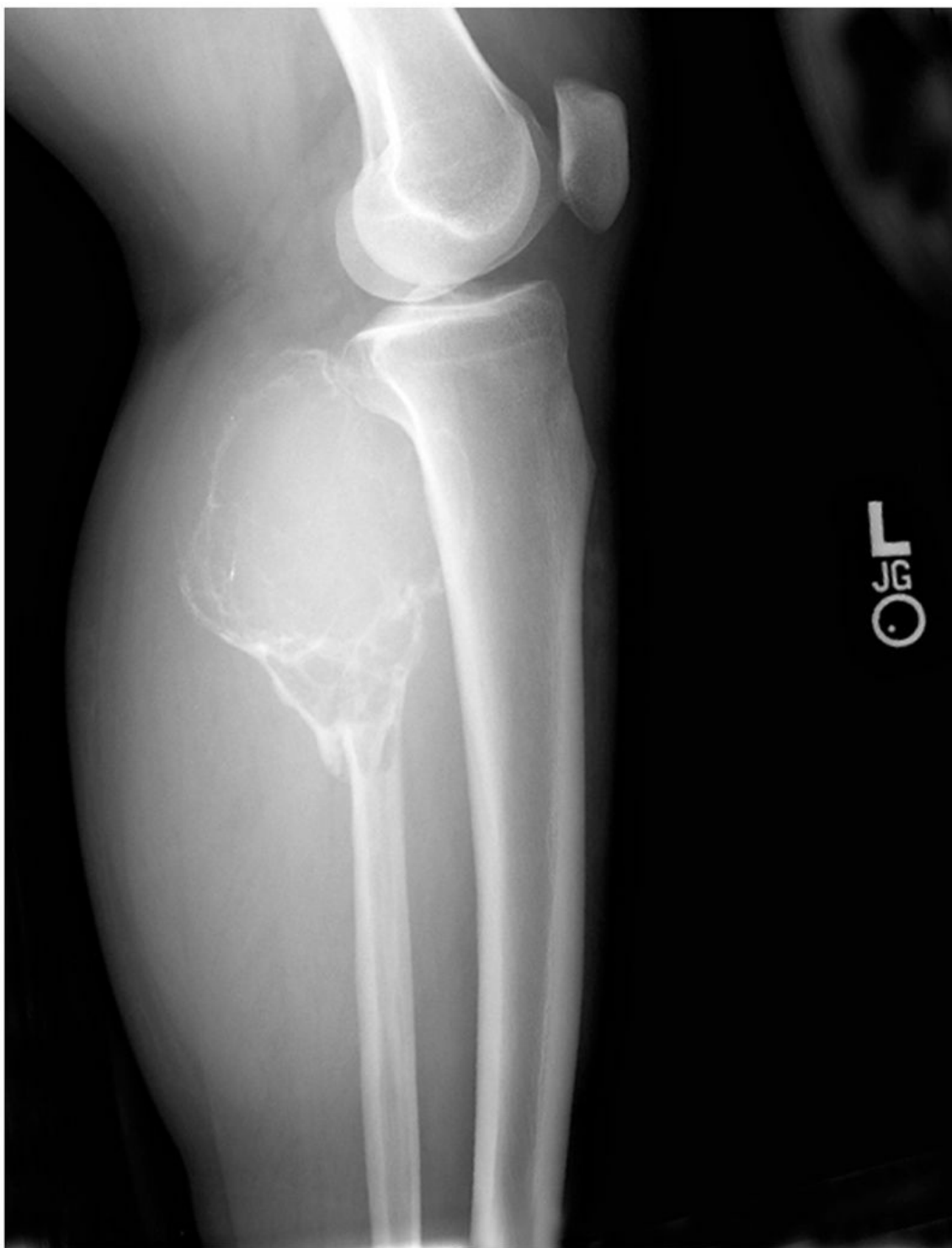



FIGURA 21.25 Radiograficamente, o tumor de células gigantes na fíbula proximal é predominantemente lítico e expansivo exibindo destruição do córtex. Uma fratura patológica também está presente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

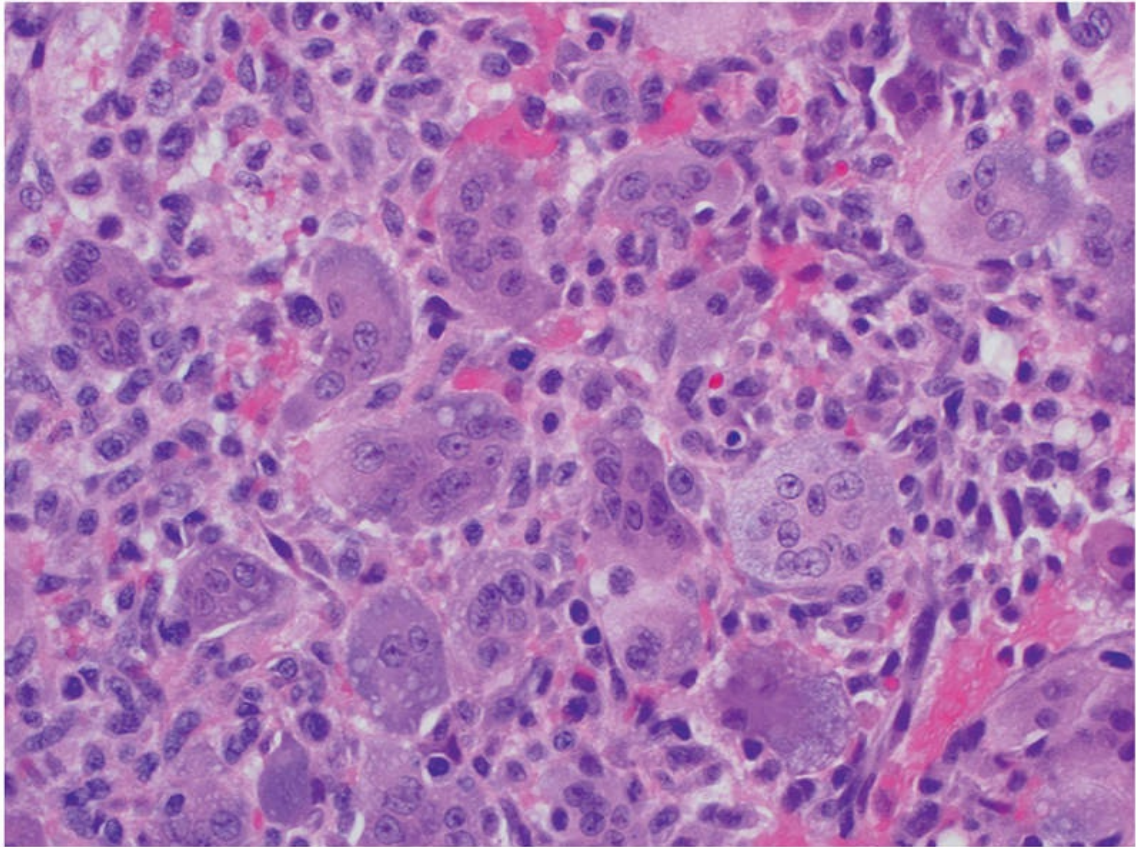



FIGURA 21.26 Tumor de células gigantes exibindo numerosas células gigantes multinucleadas em um fundo de células estromais mononucleadas.

Curso Clínico

Os tumores de células gigantes são tipicamente tratados por curetagem, porém de 40% a 60% apresentam recorrência no local. Até 4% dos tumores sofrem metástase para os pulmões, mas algumas vezes eles regridem espontaneamente e raramente são fatais. O inibidor de RANKL, denosumabe, mostrou-se promissor no tratamento do tumor de células gigantes.

Cisto Ósseo Aneurismático

O cisto ósseo aneurismático (COA) é um tumor benigno caracterizado por espaços císticos multiloculados repletos de sangue. O COA geralmente ocorre durante as duas primeiras décadas de vida e não

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tem predileção por gênero. Desenvolve-se com maior frequência na metáfise de ossos longos e nos elementos posteriores dos corpos vertebrais. A dor e o inchaço são achados comuns.

Radiograficamente, o COA é geralmente uma lesão metafisária excêntrica, expansiva e lítica, com margens bem definidas (Fig. 21.27A). As imagens de tomografia computadorizada e ressonância magnética podem mostrar septos internos e níveis de fluidos característicos (Fig. 21.27B).

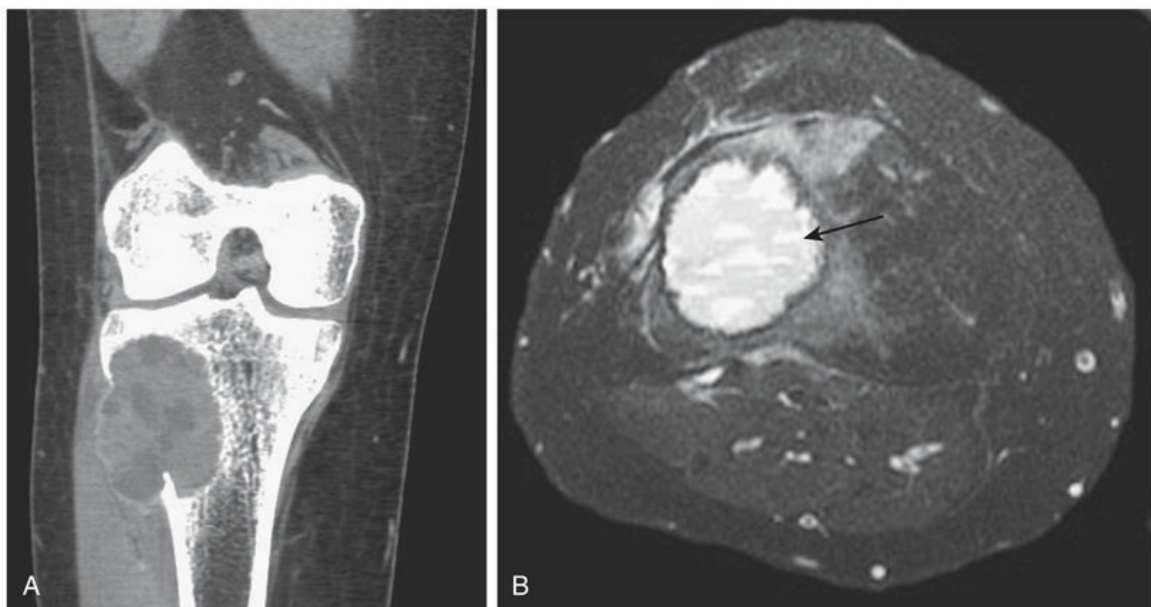



FIGURA 21.27 (A) Imagem de tomografia computorizada axial coronal mostrando cisto ósseo aneurismático excêntrico da tíbia. O componente de tecido mole é delimitado por uma fina camada de osso subperiosteal reativo. (B) Imagem de ressonância magnética axial demonstrando níveis líquido-líquido característicos (*seta*).

Patogenia

As células fusiformes do COA primário demonstram frequentemente rearranjos do cromossomo 17p13, resultando na fusão da região codificadora do gene *USP6* aos elementos reguladores de genes altamente expressos em osteoblastos, levando a uma superexpressão de USP6. O gene *USP6* codifica uma enzima que remove resíduos de ubiquitina de proteínas (uma deubiquitinase). Acredita-se que o

******ebook converter DEMO Watermarks*******

aumento da expressão de USP6 estimule a atividade do fator de transcrição NF-κB. O aumento da atividade do NF-κB pode, por sua vez, aumentar a expressão das metaloproteinases da matriz, provocando assim a reabsorção cística do osso.

Morfologia

O cisto ósseo aneurismático consiste em múltiplos espaços císticos repletos de sangue separados por septos finos de coloração pardo-esbranquiçada (Fig. 21.28). Os septos são compostos por fibroblastos grandes e uniformes, células gigantes multinucleadas semelhantes à osteoclastos e osso reativo reticular, porém não são revestidos por endotélio.

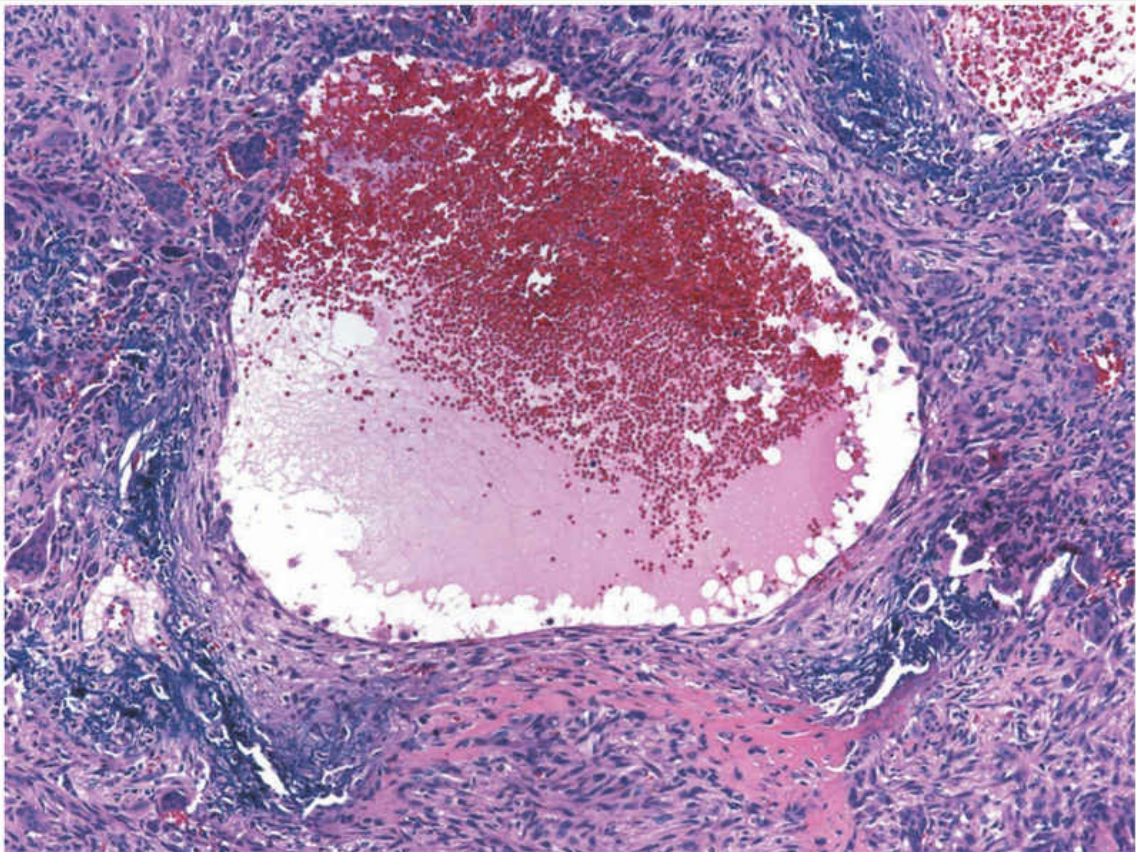



FIGURA 21.28 Cisto ósseo aneurismático com espaço cístico repleto de sangue, circundado por uma parede fibrosa contendo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fibroblastos em proliferação, osso reticular reativo e células gigantes semelhantes à osteoclastos.

Curso Clínico

O tratamento do COA é cirúrgico. A curetagem é eficaz e apresenta baixo risco de recidiva.

Lesões que Simulam Neoplasias Primárias

Fibroma Não Ossificante

O fibroma não ossificante (FNO) é uma proliferação benigna, mesenquimal e provavelmente reativa, que pode estar presente em até 50% das crianças e adultos jovens com idade entre 2-25 anos. É sinônimo de **defeito fibroso cortical** ou **defeito fibroso metafisário**, se localizado no córtex ou na medula, respectivamente. A grande maioria surge excentricamente na metáfise do fêmur distal e da tíbia proximal. As radiografias simples mostram uma radiolucência oval de limites bem definidos com seu longo eixo paralelo ao córtex (Fig. 21.29). Os achados são suficientemente específicos em exames radiográficos simples tornando a biópsia raramente necessária. Os FNOs formam lesões celulares de coloração cinza a amarelo-acastanhado contendo fibroblastos e macrófagos. Os fibroblastos citologicamente benignos estão frequentemente dispostos em arranjo estoriforme (em catavento) e os macrófagos podem assumir a forma de grupamentos de células com citoplasma espumoso ou células gigantes multinucleadas (Fig. 21.30). A hemosiderina está presente em muitos casos. A maioria dos FNOs pequenos sofre resolução espontânea dentro de vários anos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 21.29 Fibroma não ossificante na metáfise distal da tíbia produzindo uma radiolucência lobulada excêntrica circundada por uma margem esclerótica.

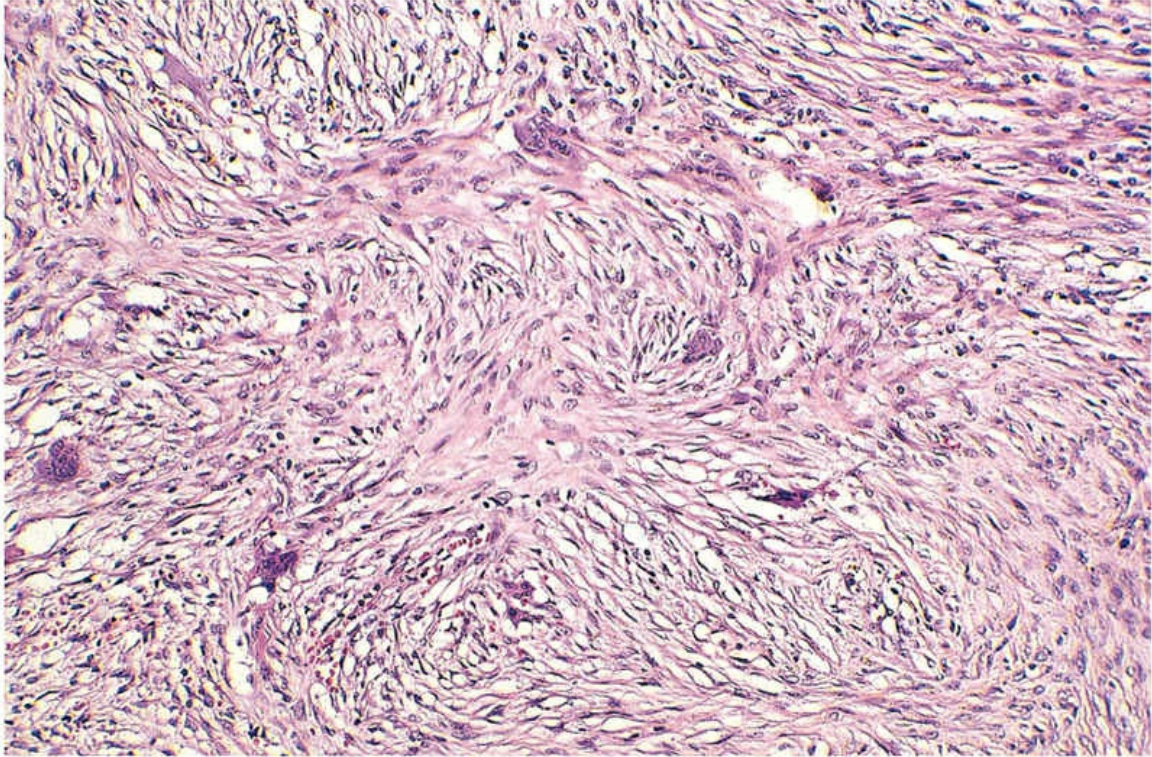



FIGURA 21.30 Arranjo estoriforme gerado por células fusiformes benignas entremeadas por células gigantes semelhantes à osteoclastos, característico de um defeito fibroso cortical.

Displasia Fibrosa

A displasia fibrosa consiste em um tumor benigno que foi relacionado com uma parada localizada do desenvolvimento de componentes ósseos. As lesões ocorrem durante o desenvolvimento esquelético e se manifestam por meio de vários padrões clínicos distintos, porém às vezes sobrepostos:

- *Monostótico*: envolvimento de um único osso.
- *Poliostótico*: envolvimento de múltiplos ossos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Síndrome de Mazabraud*: displasia fibrosa e mixoma de tecido mole.
- *Síndrome de McCune-Albright*: displasia fibrosa poliostótica, manchas café com leite na pele e anormalidades endócrinas, especialmente na puberdade precoce.

Patogenia

Todas as variantes mencionadas anteriormente resultam de uma mutação somática de ganho de função no gene *GNAS1*, o qual também está mutado em adenomas hipofisários (Cap. 20). As mutações produzem uma proteína G_s constitutivamente ativa que promove a proliferação celular ao aumentar os níveis celulares de AMPc. O fenótipo depende da fase da embriogênese na qual a mutação é adquirida e do destino da célula portadora da mutação. Uma mutação durante a embriogênese em fase inicial produz a síndrome de McCune-Albright, enquanto uma mutação durante ou após a formação do esqueleto em um precursor de osteoblasto resulta em displasia fibrosa monostótica. As manifestações esqueléticas surgem a partir da interrupção da diferenciação normal de osteoblastos mediada pelo AMPc.

Morfologia

As lesões de displasia fibrosa são bem circunscritas, intramedulares, e variam muito em tamanho. As lesões maiores expandem e distorcem o osso. O tecido da lesão é composto de trabéculas curvas de osso reticular circundado por uma proliferação fibroblástica moderadamente celular. As trabéculas não possuem uma borda osteoblástica evidente (Fig. 21.31). A degeneração cística, a hemorragia e os macrófagos espumosos são outros achados comuns.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

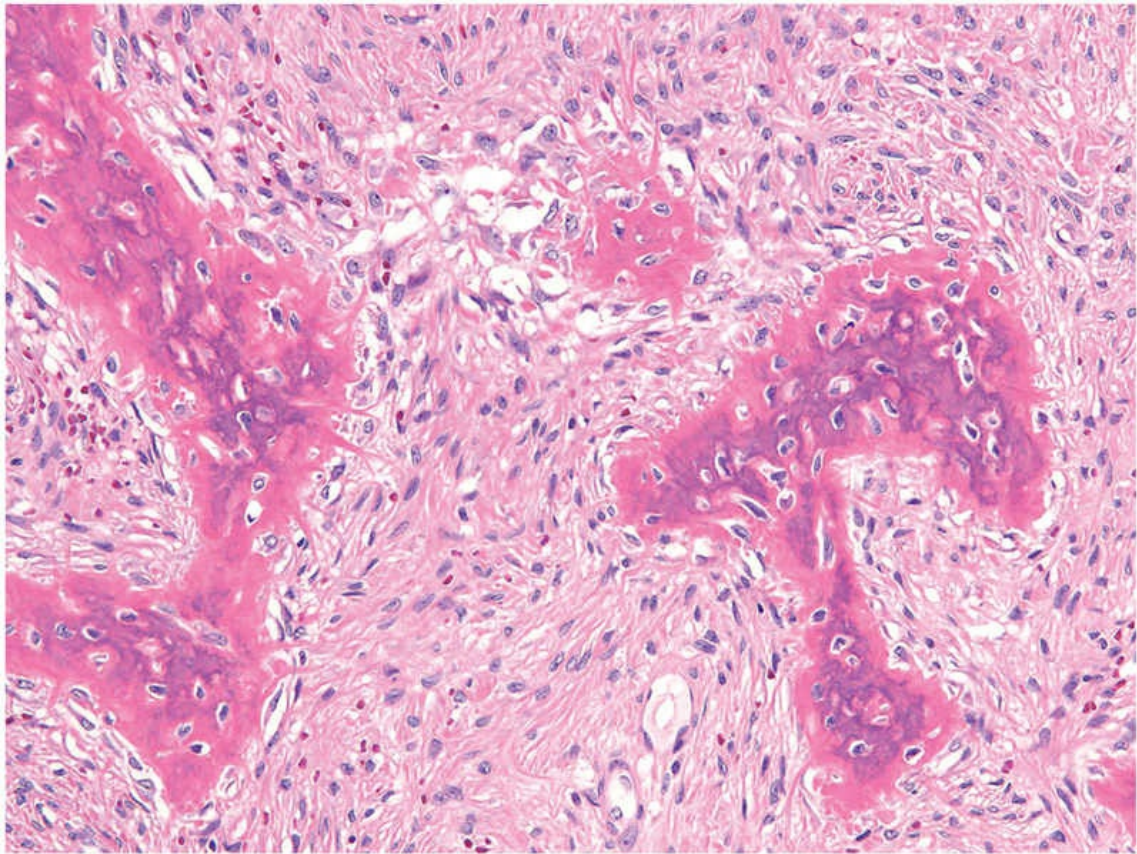



FIGURA 21.31 Displasia fibrosa composta de trabéculas curvilíneas de osso reticular sem um revestimento osteoblástico evidente; surgem em meio a um tecido fibroso.

Curso Clínico

A displasia fibrosa monostótica geralmente para seu crescimento quando a placa de crescimento é fechada. A lesão é frequentemente assintomática e geralmente descoberta acidentalmente, porém pode causar dor, fratura e discrepâncias no comprimento dos membros. As lesões sintomáticas são curadas por curetagem.

A displasia fibrosa poliostótica pode continuar a causar problemas na idade adulta. Quando acomete a pelve ou o ombro, pode causar deformidades e fraturas incapacitantes. A *síndrome de McCune-Albright* geralmente se manifesta por desenvolvimento sexual precoce, que ocorre mais frequentemente em meninas. As manifestações esqueléticas são abordadas do mesmo modo que outras displasias fibrosas poliostóticas, enquanto as endocrinopatias são tratadas com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

medicamentos.

Tumores Metastáticos

Os tumores metastáticos constituem a forma mais comum de cânceres ósseos primários. As vias de propagação do tumor para o osso incluem (1) extensão direta, (2) disseminação linfática ou hematogênica e (3) propagação intraespinal (através de veias do plexo de Batson). Qualquer câncer pode se disseminar para o osso, porém em adultos mais de 75% das metástases esqueléticas se originam a partir de cânceres da próstata, da mama, do rim e do pulmão. Em crianças, as metástases nos ossos se originam a partir de neuroblastomas, do tumor de Wilms e de rabdomiossarcomas.

As metástases esqueléticas são tipicamente multifocais e acometem o esqueleto axial, especialmente a coluna vertebral. O aspecto radiográfico das metástases pode ser puramente *lítico* (destruição óssea), puramente *blástico* (formação óssea) ou *misto*. As interações bidirecionais entre as células cancerosas metastáticas e as células ósseas nativas são responsáveis pelas alterações observadas na matriz óssea. As células tumorais secretam substâncias tais como prostaglandinas, citocinas e peptídeos semelhantes ao PTH, as quais aumentam a expressão de RANKL em osteoblastos e células estromais, estimulando assim a atividade de osteoclastos. Ao mesmo tempo, o crescimento das células tumorais é sustentado pela liberação de fatores de crescimento ligados à matriz (p. ex., TGF-β, IGF-1 e FGF) à medida que o osso é reabsorvido. As células tumorais que secretam as proteínas WNT, as quais estimulam a formação óssea osteoblástica, podem produzir metástases escleróticas.

A presença de metástases ósseas implica um prognóstico ruim. As opções terapêuticas incluem a quimioterapia sistêmica, a radiação e os bisfosfonatos. Procedimentos cirúrgicos podem ser necessários para a estabilização de fraturas patológicas.

Resumo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores do tecido ósseo e lesões semelhantes a tumores

Os tumores ósseos primários são classificados de acordo com a célula de origem ou com a matriz produzida. O restante é agrupado de acordo com as características clinicopatológicas. A maioria dos tumores ósseos primários é benigna. As metástases, especialmente para o pulmão, a próstata, os rins e a mama, são muito mais comuns do que as neoplasias ósseas primárias.

As principais categorias de tumores ósseos primários incluem:

- **Formadores de tecido ósseo**: o osteoblastoma e o osteoma osteoide são compostos por osteoblastos benignos que sintetizam osteoide. O osteossarcoma é um tumor agressivo de osteoblastos malignos, ocorrendo predominantemente em adolescentes.
- **Formadores de cartilagem**: o osteocondroma é uma exostose recoberta por cartilagem. As formas esporádicas e sindrômicas surgem a partir de mutações nos genes *EXT*. Os condromas são tumores benignos que produzem cartilagem hialina, geralmente surgindo nos dedos. Os condrossarcomas são tumores malignos compostos por condrócitos que envolvem o esqueleto axial em adultos.
- Os **sarcomas de Ewing** são tumores agressivos, malignos, compostos de pequenas células arredondadas, frequentemente associados a t(11;22).
- A **displasia fibrosa** é um exemplo de um distúrbio causado por mutações de ganho de função que ocorrem durante o desenvolvimento.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Articulações

As articulações permitem o movimento ao mesmo tempo em que proporcionam estabilidade mecânica. Elas são classificadas como *sólidas (não sinoviais)* e *cavitadas (sinoviais)*. As articulações sólidas, também conhecidas como *sinartroses*, proporcionam integridade estrutural e permitem apenas movimentos mínimos. Elas não possuem um espaço articular e são agrupadas de acordo com o tipo de tecido conjuntivo (tecido fibroso ou cartilagem) que une as extremidades dos ossos. As sinartroses fibrosas incluem as suturas cranianas e as ligações entre as raízes dos dentes e os ossos maxilares. As sinartroses cartilaginosas (sincondroses) são representadas pelas sínfises entre o esterno e as costelas, e entre os ossos da pelve. As articulações sinoviais, em contraste, possuem um espaço articular que permite uma ampla gama de movimentos. As membranas sinoviais delimitam essas articulações. As membranas são revestidas por sinoviócitos do tipo A, os quais são macrófagos especializados com atividade fagocítica e por sinoviócitos do tipo B, que são semelhantes aos fibroblastos e sintetizam ácido hialurônico e várias proteínas. O revestimento sinovial não possui uma membrana basal, o que permite uma troca eficiente de nutrientes, resíduos e gases entre o sangue e o líquido sinovial. O líquido sinovial é um filtrado de plasma contendo ácido hialurônico produzido pelas células sinoviais, o qual atua como um lubrificante viscoso além de proporcionar nutrição para a cartilagem articular.

A cartilagem hialina é o único tecido conjuntivo adaptado de modo ideal para atuar como um dissipador elástico de tensões e também como superfície resistente ao desgaste. Ela não possui suprimento de sangue, drenagem linfática e inervação. A cartilagem hialina é composta de água (70%), colágeno tipo II (10%), proteoglicanos (8%) e condrócitos. O colágeno resiste a tensões de tração e transmite cargas verticais. Já a água e os proteoglicanos resistem à compressão e limitam o atrito. Os condrócitos sintetizam e digerem a matriz enzimaticamente. Eles ainda secretam enzimas degenerativas em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

formas inativas e enriquecem a matriz com inibidores enzimáticos.

Artrite

Osteoartrite

A osteoartrite (OA), também denominada doença articular degenerativa, é caracterizada por degeneração da cartilagem causando falha estrutural e funcional das articulações sinoviais. É a doença mais comum das articulações. Embora o termo *osteoartrite* implique uma doença inflamatória, esta é considerada um distúrbio intrínseco da cartilagem em que os condrócitos respondem a estresses bioquímicos e mecânicos de tal modo que o resultado é a degradação da matriz e a falha em seu reparo. No entanto, há poucas dúvidas de que os mediadores inflamatórios (descritos mais adiante), cuja liberação é desencadeada por uma lesão articular, perpetuam e pioram o dano.

Na maioria dos casos, a OA aparece insidiosamente, sem causa inicial aparente, como um fenômeno do envelhecimento (*osteoartrite idiopática* ou *primária*). Nestes casos, a doença geralmente é oligoarticular (afeta poucas articulações). Em cerca de 5% dos casos, a OA se desenvolve em indivíduos mais jovens com alguma condição predisponente, tais como uma deformidade articular, uma lesão articular prévia ou uma doença sistêmica subjacente que coloca as articulações em risco. Nessas situações, a doença é chamada *osteoartrite secundária*. A prevalência da OA aumenta exponencialmente acima dos 50 anos de idade e aproximadamente 40% das pessoas com mais de 70 anos são afetadas.

Patogenia

As lesões da OA derivam da degeneração da cartilagem articular e da sua reparação desordenada. A cartilagem articular atua como uma superfície de baixa fricção que transmite tensões para o osso subjacente. A cartilagem resiste à compressão através das propriedades viscoelásticas da matriz extracelular (principalmente colágeno tipo II, proteoglicanos e água) secretados por condrócitos. O

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estresse biomecânico repetitivo contribui para o desenvolvimento da OA, porém fatores genéticos, incluindo os genes que codificam os componentes da matriz e moléculas de sinalização, também desempenham um papel. Acredita-se que esses fatores predispõem de alguma maneira a uma lesão condrocítica, que, por sua vez, provoca alterações na matriz extracelular (Fig. 21.32). Embora os condrócitos proliferem e continuamente sintetizem e secretem proteoglicanos, a degradação acaba excedendo a síntese e a composição dos proteoglicanos é alterada à medida que a doença progride. Enquanto isso, as MMPs secretadas por condrócitos degradam a rede de colágeno tipo II. As citocinas e os fatores solúveis dos condrócitos e das células sinoviais, especialmente o TGF-β (que induz as MMPs), o TNF, as prostaglandinas e o óxido nítrico, já foram implicados no desenvolvimento da OA (Fig. 21.32). A inflamação crônica e de baixa intensidade contribui para a progressão da doença. Em última análise, a perda de condrócitos e uma matriz gravemente degradada caracterizam o estágio tardio da doença.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

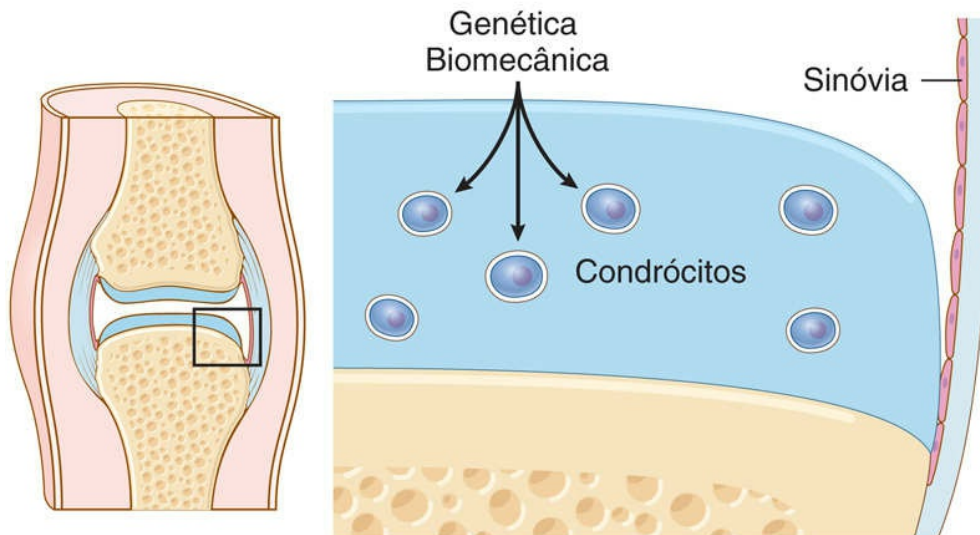
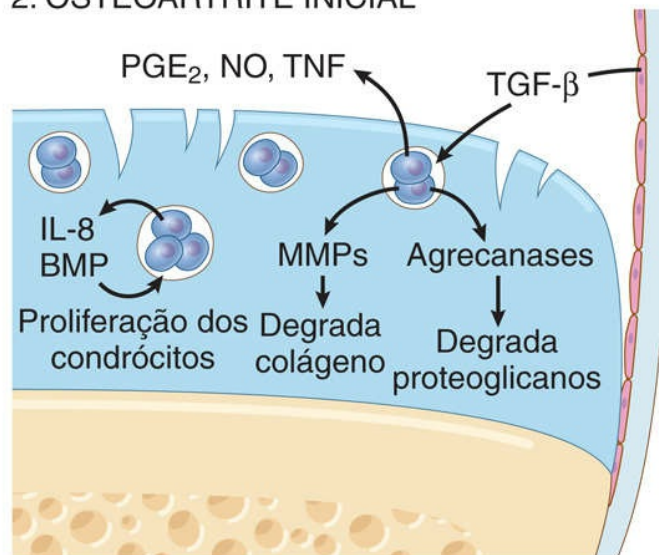
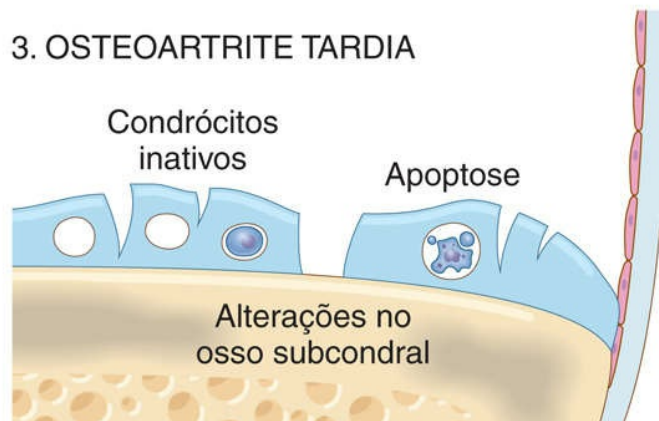



FIGURA 21.32 Visão esquemática da osteoartrite (OA). Acredita-se que a OA seja iniciada por uma lesão condrocítica (1) em um paciente com predisposição genética causando alterações na matriz extracelular. (2) Embora os condrócitos possam proliferar e tentar reparar a matriz danificada, a degradação contínua excede o reparo no estágio inicial da OA. (3) A OA tardia é caracterizada pela perda da matriz e dos condrócitos com dano ósseo subcondral.

Morfologia

Nos estágios iniciais da OA, os condrócitos proliferam, formando grupamentos. Ao mesmo tempo, o teor de água da matriz aumenta e a concentração de proteoglicanos diminui. As fibras de colágeno tipo II normalmente dispostas horizontalmente são clivadas, produzindo fissuras e fendas na superfície articular (Fig. 21.33). Essas alterações se manifestam na forma de uma superfície articular granular macia. Em alguns casos, porções de espessura total de cartilagem são perdidas. Pedaços expelidos de cartilagem e tecido ósseo subcondral podem ser deslocados para dentro da articulação, formando corpos soltos (*artrófito*). A placa de osso subcondral exposta torna-se a nova superfície articular e o atrito com a superfície oposta provoca um alisamento do osso exposto, dando-lhe a aparência de marfim polido (*eburnação óssea*) (Fig. 21.33). Pequenas fraturas no osso articular são comuns e os espaços de fratura permitem que o líquido sinovial seja forçado para dentro das regiões subcondrais em um mecanismo circular unidirecional semelhante a uma válvula, formando assim cistos de paredes fibrosas. As excrescências ósseas (*osteófitos*) se desenvolvem nas margens da superfície articular e são recobertos por fibrocartilagem e cartilagem hialina, que se ossificam gradualmente. Geralmente, a sinóvia é apenas ligeiramente congesta e fibrótica, podendo apresentar células inflamatórias crônicas dispersas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

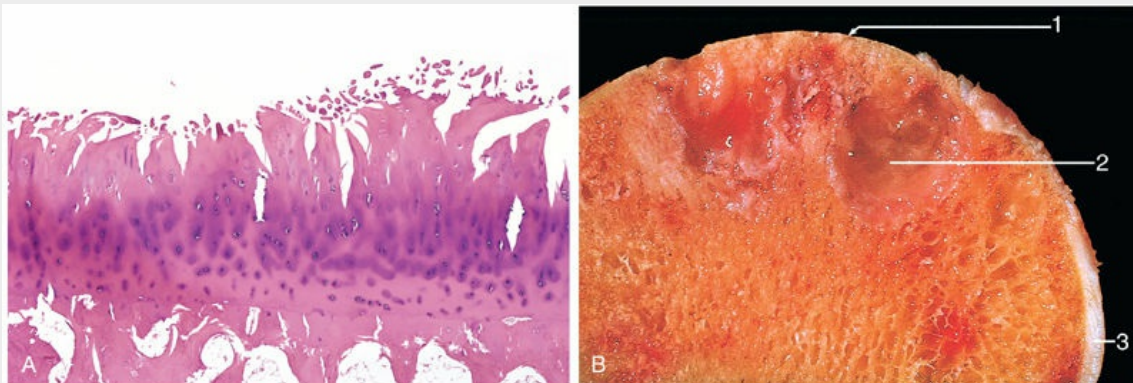



FIGURA 21.33 Osteoartrite. (A) Demonstração histológica da característica fibrilação da cartilagem articular. (B) Superfície articular com aparência de marfim polido expondo o tecido ósseo subcondral (1), cisto subcondral (2) e cartilagem articular residual (3).

Curso Clínico

A OA primária geralmente se desenvolve em pacientes a partir de seus 50 anos de idade. Se um jovem apresenta manifestações significativas de OA, deve-se buscar alguma causa subjacente. Os sintomas característicos incluem dor nas articulações exacerbada com o movimento, rigidez matinal, crepitação e limitação da amplitude do movimento. O impacto de osteófitos sobre os forames espinhais pode causar uma compressão da raiz do nervo cervical e lombar, com dor radicular, espasmos musculares, atrofia muscular e deficiências neurológicas. As articulações geralmente afetadas incluem os quadris (Fig. 21.34), joelhos, vértebras lombares e cervicais inferiores, articulações interfalângicas proximais e distais dos dedos, as primeiras articulações carpometacarpais e as primeiras articulações tarsometatarsais. Os *nodos de Heberden*, osteófitos proeminentes nas articulações interfalângicas distais, são comuns nas mulheres (mas não nos homens). Com o tempo, pode ocorrer deformidade articular, contudo, ao contrário da artrite reumatoide (discutida a seguir), não ocorre fusão articular (Fig. 21.35). O nível de gravidade da doença determinado por radiografia, no entanto, não possui relação direta com a intensidade da dor e a incapacidade. Ainda não há meios satisfatórios de prevenção da OA primária e não há métodos eficazes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

para evitar sua progressão. A terapia inclui o manejo da dor, AINEs para reduzir a inflamação, corticosteroides intra-articulares, modificação do nível de atividade física e, em casos graves, artroplastia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

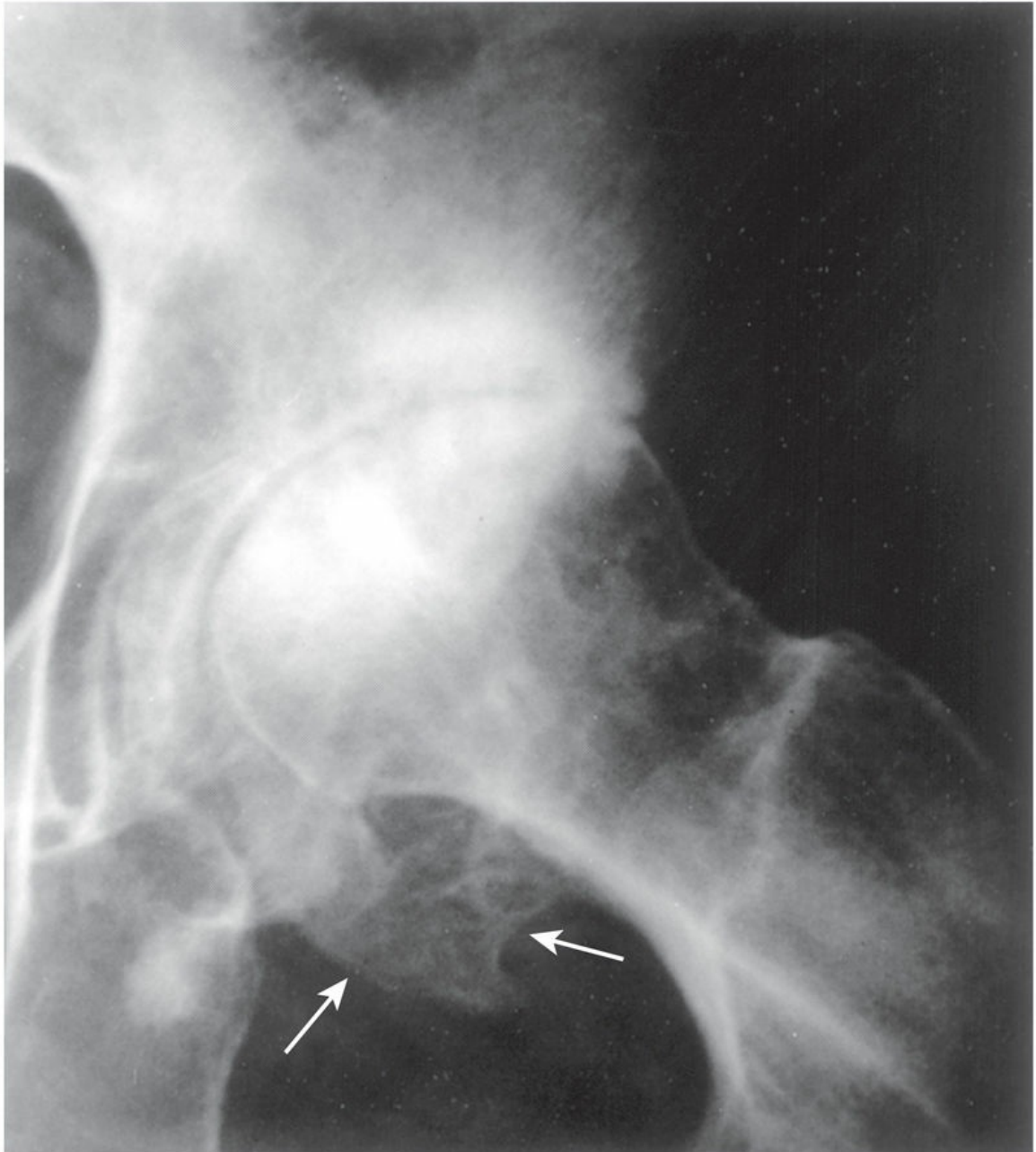



FIGURA 21.34 Osteoartrite grave no quadril. O espaço articular está estreitado e há esclerose subcondral com cistos radiolúcidos ovais dispersos e osteófitos periféricos laterais (*setas*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

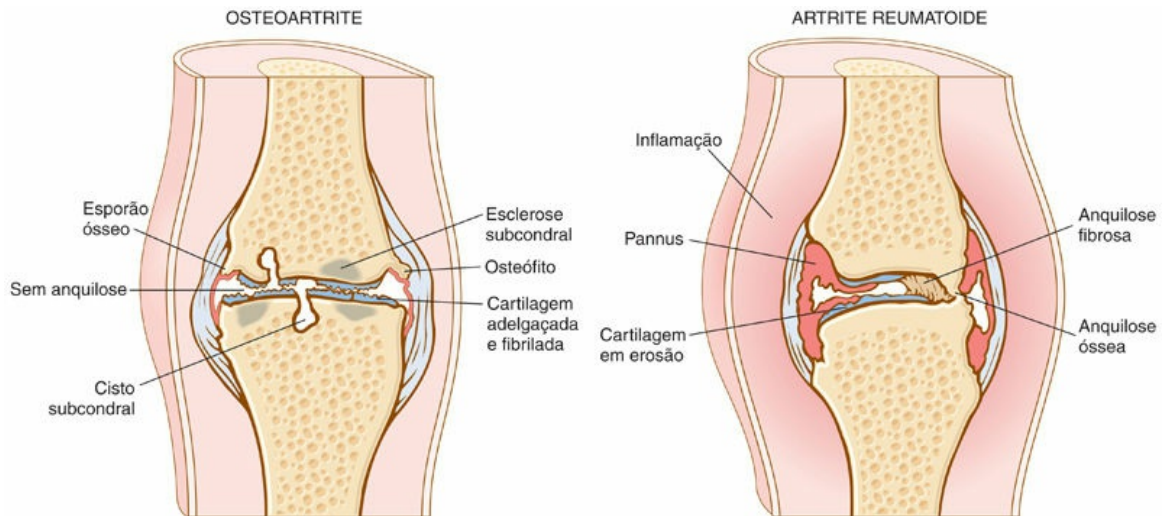



FIGURA 21.35 Comparação das características morfológicas da artrite reumatoide e da osteoartrite.

Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de origem autoimune que ataca principalmente as articulações, produzindo uma sinovite proliferativa não supurativa e inflamatória. A AR geralmente progride destruindo a cartilagem articular e, em alguns casos, ocorre a anquilose (adesão) das articulações. Podem ocorrer lesões extra-articulares na pele, coração, vasos sanguíneos e pulmões. A prevalência nos Estados Unidos é de aproximadamente 1%, e é três vezes mais comum em mulheres do que em homens. O pico de incidência se encontra da terceira à quinta década de vida.

Patogenia

Como em outras doenças autoimunes, tanto a predisposição genética quanto os fatores ambientais contribuem para o seu desenvolvimento, progressão e cronicidade. As alterações patológicas são mediadas por anticorpos contra autoantígenos e pela inflamação causada por citocinas, secretadas especialmente por células T CD4+ (Fig. 21.36).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

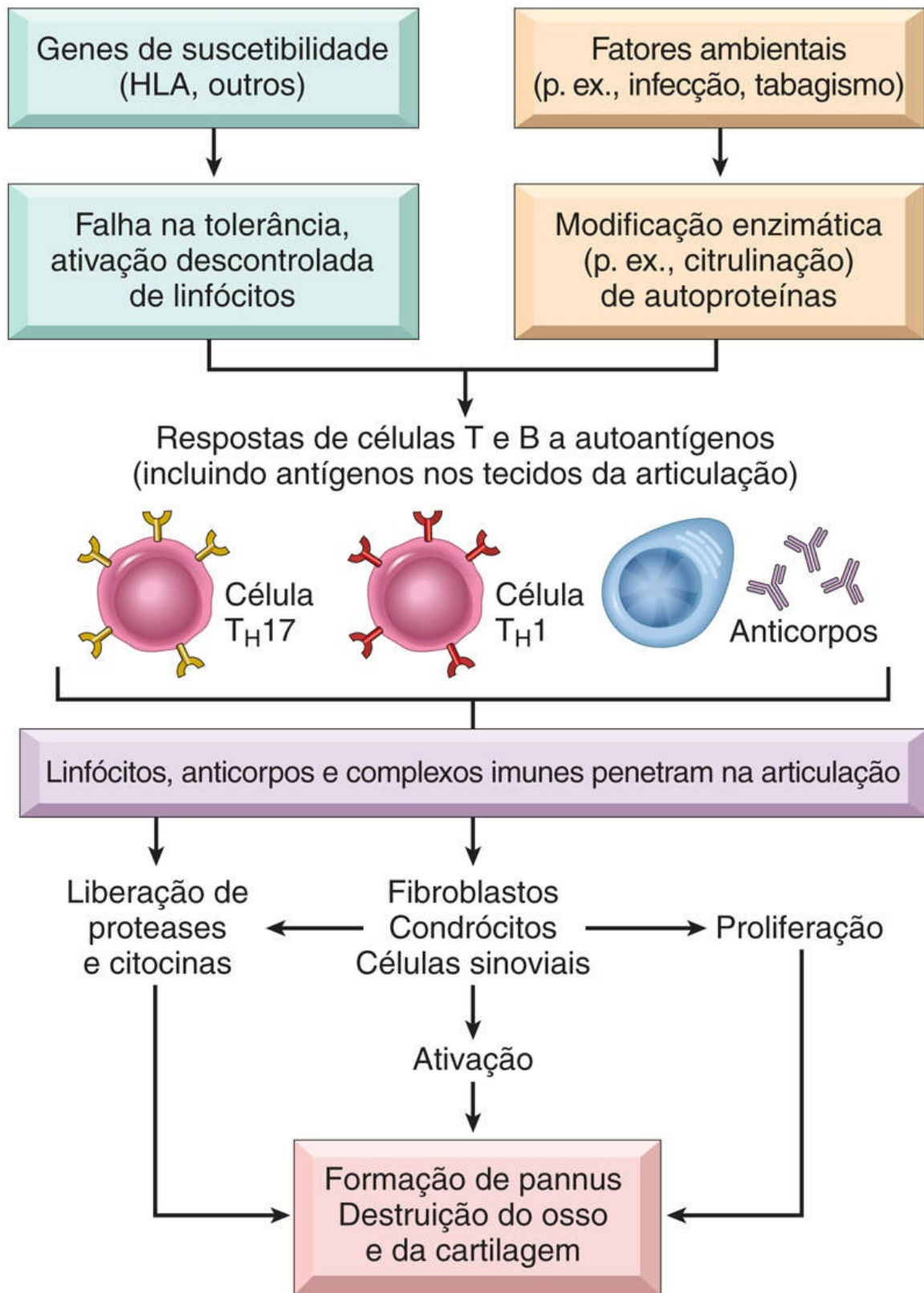



FIGURA 21.36 Os principais processos envolvidos na patogenia da artrite reumatoide.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As células T CD4+ auxiliares (T_H) podem iniciar a resposta autoimune da AR ao reagir com um antígeno articular, possivelmente microbiano ou um autoantígeno quimicamente modificado. As células T produzem citocinas que estimulam outras células inflamatórias a causarem lesão tecidual:

- O IFN-γ de células T_H1 ativa macrófagos e células sinoviais.
- O IL-17 de células T_H17 recruta neutrófilos e monócitos.
- O RANKL expresso em células T ativadas estimula os osteoclastos e a reabsorção óssea.
- O TNF e IL-1 de macrófagos estimulam as células sinoviais residentes a secretar proteases que destroem a cartilagem hialina.

Destes, o TNF tem sido o mais fortemente implicado na patogenia da AR e seus antagonistas consistem em ferramentas terapêuticas eficientes contra a doença (ver mais adiante).

A sinóvia da AR contém centros germinativos com folículos secundários e vários plasmócitos que produzem anticorpos, alguns dos quais podem ser contra autoantígenos. Muitos dos autoanticorpos séricos detectados nos pacientes são específicos para *peptídeos citrulinados*, em que os resíduos de arginina são convertidos em citrulina após a tradução. Na AR, complexos antígeno-anticorpo contendo fibrinogênio citrulinado, colágeno tipo II, α-enolase e vimentina se acumulam nas articulações. Evidências sugerem que os anticorpos antiproteína citrulinada (AAPC) em combinação com uma resposta das células T às proteínas citrulinadas contribuem para a cronicidade da doença. Aproximadamente 30% dos pacientes com AR não possuem AAPC no sangue. Cerca de 80% dos pacientes possuem autoanticorpos do tipo IgM ou IgA séricos que se ligam às porções Fc de suas próprias IgG. Esses autoanticorpos são denominados *fator reumatoide* e também podem ser depositados nas articulações como complexos imunes, embora não estejam uniformemente presentes em todos os pacientes com AR, podendo ainda ser encontrados em

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pacientes sem a doença.

Estima-se que 50% do risco de desenvolvimento da AR está relacionado com a suscetibilidade genética herdada. O *locus* do *HLA* classe II está associado à AR AAPC-positiva. Evidências sugerem que um epítopo da proteína citrulinada, a vinculina, é semelhante a um epítopo presente em muitos microrganismos, sendo alvo de células T CD4+ quando apresentada por alelos HLA-DQ com predisposição. Um segundo gene ligado a AR, o *PTPN22*, codifica uma proteína tirosina fosfatase que possivelmente inibe a ativação das células T. Várias outras associações genéticas foram relatadas.

Vários fatores ambientais cujos antígenos promovem a autoimunidade já foram considerados candidatos. Ao menos 70% dos pacientes com AR possuem AAPC no sangue, os quais podem ser produzidos durante a inflamação. Agressões como uma infecção (incluindo a periodontite) e o tabagismo podem promover a citrulinação de autoproteínas, criando novos epítopos que desencadeiam reações autoimunes.

A inflamação localiza-se na articulação, recrutando macrófagos e desencadeando a ativação e/ou proliferação de células sinoviais, condrócitos e fibroblastos. A produção de enzimas proteolíticas e citocinas contribuem para a destruição da cartilagem e, por meio do aumento da atividade dos osteoclastos, há também destruição do osso (Fig. 21.36).

Morfologia

A AR se manifesta tipicamente como uma artrite simétrica que afeta principalmente as pequenas articulações das mãos e dos pés. Macroscopicamente, a sinóvia torna-se edematosa, espessada e hiperplásica, transformando seu contorno liso em um recoberto por vilosidades delicadas e bulbosas (Fig. 21.37A-B). As alterações histológicas características incluem (1) **hiperplasia de células sinoviais** e proliferação; (2) **infiltrados inflamatórios intensos** de células T auxiliares CD4 + , células B, plasmócitos, células dendríticas e macrófagos (Fig. 21.37C); (3) aumento da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vascularização resultante da angiogênese; (4) neutrófilos e aglomerados compostos de fibrina organizada nas superfícies sinoviais e articulares; (5) atividade osteoclástica no osso subjacente, permitindo que a sinóvia penetre no osso, causando erosões periarticulares e cistos subcondrais. Juntas, as alterações mencionadas produzem um **pannus**: uma massa sinovial edematosa, contendo células inflamatórias, tecido de granulação e fibroblastos, que cresce ao longo da cartilagem articular e causa a sua erosão. Em casos avançados não tratados, o pannus pode unir os ossos formando uma **anquilose fibrosa**, que pode posteriormente sofrer ossificação e se tornar uma **anquilose óssea** (Fig. 21.35).

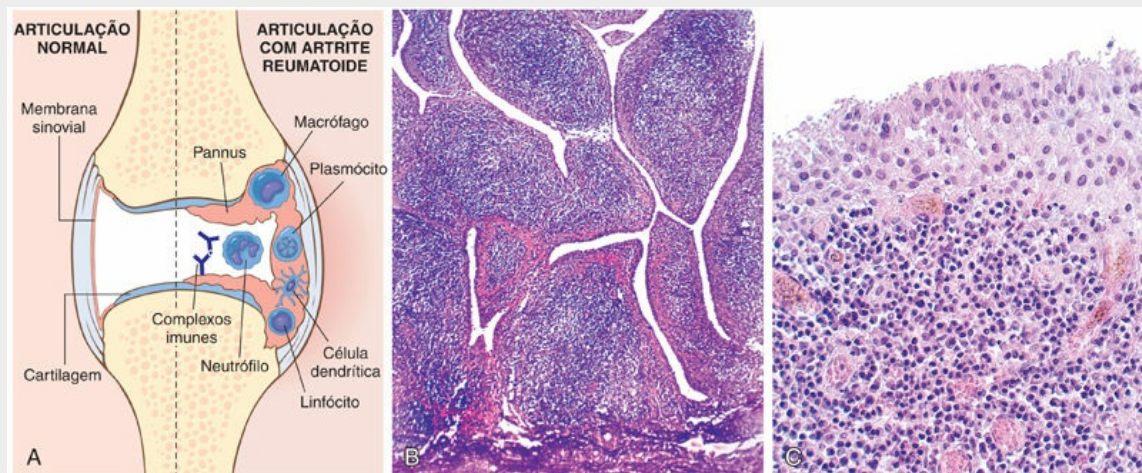



FIGURA 21.37 Artrite reumatoide. (A) Visão esquemática da lesão articular. (B) Em um pequeno aumento, observa-se uma hipertrofia sinovial marcante com formação de vilosidades. (C) Em um maior aumento, o tecido subsinovial contendo um agregado linfoide denso. (A. Modificado de Feldmann M: Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol 2: 364, 2002.)

Os **nódulos reumatoides** constituem uma manifestação pouco comum da AR e tipicamente ocorrem no tecido subcutâneo, incluindo o antebraço, cotovelos, região occipital e lombossacral. Microscopicamente, eles se assemelham a granulomas necrosantes (Fig. 21.38). Raramente, a AR acomete os pulmões (nódulos reumatoides, doença pulmonar intersticial).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

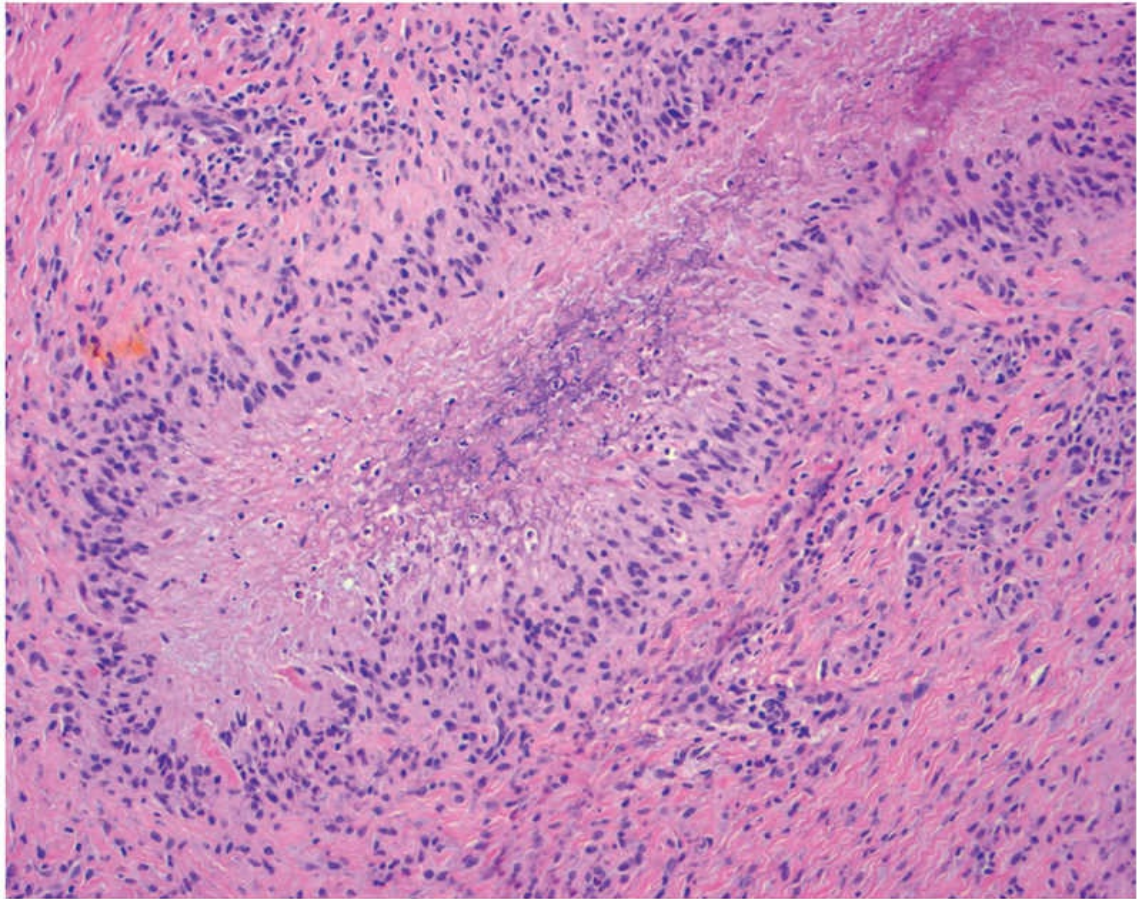



FIGURA 21.38 Nódulo reumatoide constituído por uma área de necrose central circundada por histiócitos em paliçada.

Curso Clínico

A AR pode ser distinguida de outras formas de artrite inflamatória poliarticular pela presença de AAPC e por achados radiográficos característicos. Em cerca de metade dos pacientes, a AR começa de forma lenta e insidiosa com mal-estar, fadiga e dor musculoesquelética generalizada. Decorridas várias semanas a meses, as articulações são então afetadas. O padrão de acometimento das articulações geralmente é simétrico e as mãos, os pés, os pulsos, os tornozelos, os cotovelos e os joelhos são os mais comumente afetados. As articulações interfalângicas proximais e metacarpofalângicas são frequentemente afetadas (em oposição à OA, anteriormente descrita).

As articulações envolvidas encontram-se inchadas, quentes e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

dolorosas. Em contraste à OA, as articulações estão rígidas quando o paciente se levanta pela manhã ou ainda após períodos de inatividade. O paciente típico possui aumento progressivo das articulações e diminuição da amplitude de movimento, um ciclo crônico e descendente. Na minoria de pacientes, especialmente aqueles que não possuem o FR e o AAPC, a doença pode se estabilizar ou até mesmo regredir.

A inflamação nos tendões, nos ligamentos e ocasionalmente no músculo esquelético adjacente frequentemente acompanha a artrite e produz deformidades características, tais como o desvio ulnar dos dedos e anormalidades de flexão-hiperextensão dos dedos (deformidade em pescoço de cisne, deformidade em botoeira). As características radiográficas incluem efusões articulares e osteopenia justa-articular com erosões e estreitamento do espaço articular, além da perda de cartilagem articular (Fig. 21.39).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 21.39 Artrite reumatoide na mão. As características

******ebook converter DEMO Watermarks*******

marcantes incluem a osteopenia difusa, a perda significativa dos espaços articulares do carpo, metacarpo, falangeais e também das articulações interfalângicas, além de erosões ósseas periarticulares e desvio ulnar dos dedos.

O tratamento da AR consiste em corticosteroides e outros imunossupressores, tais como o metotrexato e, principalmente, os antagonistas do TNF. No entanto, os agentes anti-TNF não são curativos, sendo assim os pacientes devem utilizar de modo contínuo os antagonistas do TNF para evitar o alargamento da doença. O tratamento em longo prazo com antagonistas do TNF aumenta o risco de infecções por microorganismos, como o *M. tuberculosis*.

Artrite Idiopática Juvenil

A artrite idiopática juvenil (AIJ) consiste em um grupo heterogêneo de distúrbios de causa desconhecida que se manifestam por artrite antes dos 16 anos de idade, a qual persiste por ao menos seis semanas. Em contraste à AR, na AIJ: (1) a oligoartrite é mais comum, (2) a doença sistêmica é mais frequente, (3) as articulações grandes são afetadas com mais frequência do que as pequenas, (4) os nódulos reumatoides e o fator reumatoide geralmente estão ausentes e (5) a soropositividade para anticorpo antinúcleo (AAN) é comum. A patogenia é desconhecida, porém se assemelha a RA do adulto; os fatores de risco incluem variantes do *HLA* e do *PTPN22*. Além disso, como na AR do adulto, as lesões na AIJ parecem ser causadas por células T_H1 e T_H17 e também por citocinas produzidas por estas e outras células inflamatórias. O tratamento é semelhante à AR do adulto, com algum sucesso na utilização de um anticorpo antirreceptor de IL-6 na forma sistêmica. O prognóstico em longo prazo da AIJ é muito variável. Embora muitos indivíduos afetados manifestem a doença crônica, apenas cerca de 10% desenvolvem incapacidade funcional severa.

Espondiloartropatias Soronegativas

As espondiloartropatias são um grupo heterogêneo de distúrbios que compartilham as seguintes características:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Ausência de fator reumatoide.
- Alterações patológicas nas inserções dos ligamentos em vez da sinovia.
- Envolvimento das articulações sacroilíacas, com ou sem acometimento de outras articulações.
- Associação com o HLA-B27.
- Proliferação óssea que leva ao desenvolvimento da anquilose (fusão de articulações).

As manifestações são mediadas pelo sistema imune e desencadeadas por uma resposta de células T presumivelmente dirigida contra um antígeno não definido, possivelmente infeccioso, que pode reagir de forma cruzada com antígenos expressos em células do sistema músculoesquelético.

A *espondilite anquilosante*, a forma padrão de espondiloartrite, causa destruição da cartilagem articular e anquilose óssea, especialmente das articulações sacroilíacas. A doença torna-se sintomática na segunda e terceira décadas de vida, manifestando-se por dor lombar e imobilidade da coluna vertebral. O acometimento de articulações periféricas, tais como os quadris, joelhos e ombros, ocorre em pelo menos um terço dos indivíduos afetados. Aproximadamente 90% dos pacientes são positivos para o HLA-B27, porém ainda não se sabe como o alelo B27 contribui para a doença. Um anticorpo anti-IL-17 mostrou certa eficácia no tratamento dessa doença.

A *artrite reativa* é definida por uma tríade composta de artrite, uretrite ou cervicite não gonocócica, e conjuntivite. A maioria dos indivíduos afetados são homens em seus 20 ou 30 anos de idade, e mais de 80% são positivos para HLA-B27. A doença provavelmente é causada por uma reação autoimune iniciada por infecção prévia do sistema genitourinário (*Chlamydia*) ou do trato gastrointestinal (*Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter*). Após várias semanas sofrendo de uretrite ou diarreia, os pacientes padecem de dor lombar. Na maioria dos casos, os tornozelos, os joelhos e os pés são afetados, frequentemente em um padrão assimétrico. Os pacientes com doença crônica grave apresentam um acometimento espinal que é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

indistinguível da espondilite anquilosante.

Artrite Infecciosa

As articulações podem se tornar infectadas por disseminação hematogênica, por inoculação direta através da pele ou por disseminação contígua a partir de um abscesso de tecido mole ou osteomielite. A artrite infecciosa é potencialmente grave, pois pode causar uma destruição rápida e permanente das articulações.

Artrite Supurativa

As infecções bacterianas que causam a artrite supurativa aguda geralmente penetram nas articulações oriundas de locais distantes via disseminação hematogênica. No recém-nascido, entretanto, a propagação contígua a partir de uma osteomielite epifisária subjacente pode ocorrer. A artirte causada pelo *H. influenza* predomina em crianças com menos de dois anos de idade, já o S*. aureus* é o principal agente etiológico em crianças mais velhas e adultos, e o gonococo predomina no final da adolescência e na idade adulta jovem. Os indivíduos com doença falciforme são propensos à infecção por *Salmonella*. Estas infecções articulares não apresentam predileção por sexo, exceto a artrite gonocócica, que é diagnosticada principalmente em mulheres sexualmente ativas. Os indivíduos com deficiências de componentes do sistema complemento (C5, C6, C7 ou C9) estão suscetíveis a infecções gonocócicas disseminadas e, portanto, a artrite.

Sua apresentação clássica consiste no desenvolvimento súbito de uma articulação agudamente dolorosa, quente e inchada, com amplitude de movimento restrita. Achados sistêmicos tais como febre, leucocitose e alta taxa de sedimentação são comuns. Em 90% dos casos não gonocócicos, a infecção afeta apenas uma única articulação, mais comumente o joelho, seguida de modo decrescente pelo quadril, ombro, cotovelo, pulso e articulações esternoclaviculares. As articulações axiais são mais frequentemente envolvidas em usuários de drogas. A punção aspirativa articular possui valor diagnóstico quando há líquido purulento no qual o agente etilógico possa ser identificado. Como mencionado anteriormente, a cartilagem possui

******ebook converter DEMO Watermarks*******

um potencial de reparo limitado, de modo que uma identificação imediata e uma terapia antimicrobiana eficiente são vitais para evitar a destruição permanente das articulações.

Artrite de Lyme

A artrite de Lyme é a principal doença transmitida por artrópodes nos Estados Unidos, que afeta especialmente o estado da Nova Inglaterra e a região do Médio Atlântico, porém tanto a distribuição geográfica quanto a incidência estão aumentando. É causada por uma infecção pela espiroqueta do gênero *Borrelia burgdorferi*, que é transmitida por carrapatos do complexo *Ixodes ricinus*. Na sua forma clássica, a doença de Lyme envolve progressivamente múltiplos sistemas de órgãos por meio de três fases clínicas (Fig. 21.40). A infecção inicial da pele, ou *estágio inicial localizado*, é seguida por um *estágio de disseminação inicial* envolvendo a pele, os nervos cranianos, o coração e as meninges. Se não for tratada, a artrite, especialmente do joelho, se desenvolve de semanas a meses após a infecção.

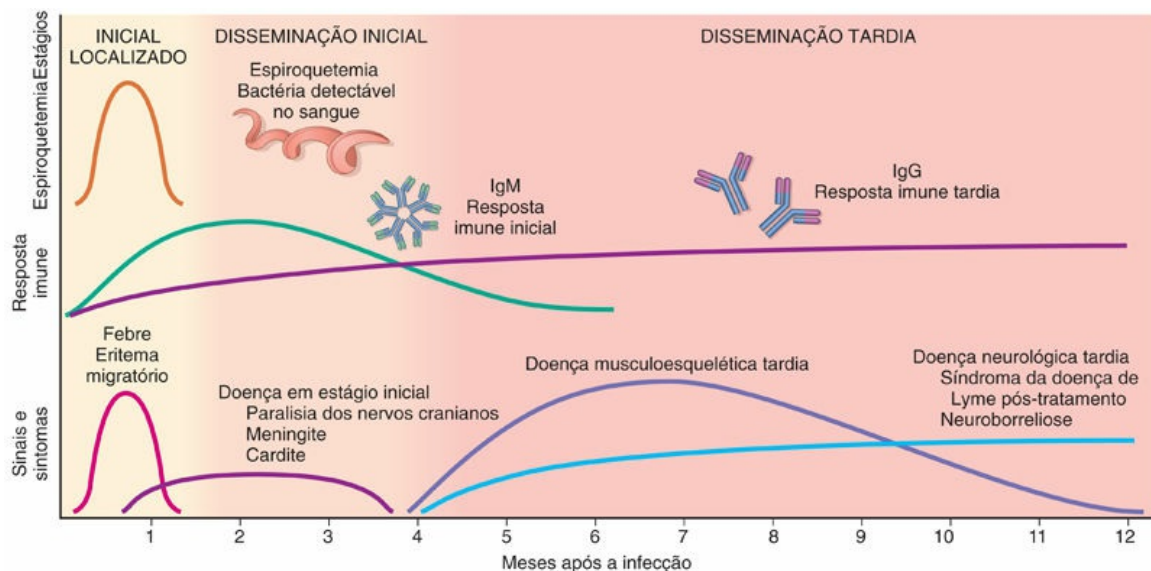



FIGURA 21.40 A doença de Lyme desenvolve-se em três estágios clinicamente distintos: inicial localizado, disseminação inicial e persistente tardio. Embora as manifestações iniciais resultem diretamente da infecção pela espiroqueta, os sinais e sintomas posteriores provavelmente são mediados pelo sistema imune. (Figura

******ebook converter DEMO Watermarks*******

modificada do Dr. Charles Chiu, Universidade da Califórnia, São Francisco, Califórnia, Califórnia. Utilizada com permissão.)

Atualmente, a artrite ocorre em menos de 10% dos casos porque a maioria dos pacientes é curada em um estágio anterior. No entanto, quando sem tratamento, cerca de 60% a 80% dos indivíduos desenvolvem uma artrite migratória (*artrite de Lyme*) que dura de semanas a meses. As espiroquetas só podem ser identificadas em cerca de 25% das articulações com artrite, porém o diagnóstico pode ser confirmado por testes sorológicos para anticorpos anti-*Borrelia*. O tratamento da doença de Lyme consiste em antibióticos com atividade contra *Borrelia*. Taxas de cura de 90% são alcançadas com tratamento padrão. Uma vacina está em desenvolvimento. No entanto, uma artrite crônica refratária ao tratamento por antibióticos pode se desenvolver no *estágio de disseminação tardio*. Em muitos desses pacientes, a *Borrelia* não pode ser detectada no líquido articular mesmo por PCR. Foi proposto que as respostas celulares (especialmente T_H1) e humorais contra a proteína A da superfície externa da *Borrelia* possam desencadear esta artrite autoimune tardia. As manifestações crônicas, além da dor nas articulações, podem incluir sintomas inespecíficos (fadiga, queixas cognitivas), conhecidas coletivamente como *síndrome da doença de Lyme pós-tratamento* (PTLDS).

A sinóvia infectada exibe uma sinovite crônica marcada por hiperplasia dos sinoviócitos, deposição de fibrina, infiltrados de células mononucleares (especialmente células T CD4 +) e espessamento em casca de cebola das paredes arteriais. A morfologia em casos graves pode ser semelhante à observada na AR.

Artrite Induzida por Cristais

Os depósitos de cristais articulares estão associados a uma variedade de doenças das articulações. Os cristais endógenos que já se mostraram patogênicos incluem o urato monossódico (UMS) (*gota*), o pirofosfato de cálcio dihidratado (*pseudogota*) e o fosfato de cálcio básico. Os cristais exógenos, tais como o silicone, o polietileno e o metil-metacrilato, que são utilizados nas articulações prostéticas, e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

também seus resíduos que se acumulam ao longo do processo erosivo, podem provocar uma artrite localizada. Os cristais causam a doença desencadeando uma reação inflamatória que destrói a cartilagem.

Gota

A gota é caracterizada por episódios transitórios de artrite aguda iniciada por cristais de urato depositados dentro e ao redor das articulações. Tanto na gota primária quanto na secundária a alguma outra doença subjacente, a característica comum é o ácido úrico em excesso nos tecidos e nos fluidos corporais. Na forma primária (90% dos casos), a gota é a principal manifestação da doença e a causa geralmente é desconhecida.

Patogenia

A hiperuricemia (nível de urato plasmático acima de 6,8 mg/dL) é essencial, mas não suficiente, para o desenvolvimento da gota. O metabolismo do ácido úrico pode ser resumido da seguinte forma:

- *Síntese*. O ácido úrico é o produto final do catabolismo de purinas. O aumento da síntese geralmente reflete alguma anormalidade na produção de purinas. A síntese de nucleotídeos à base de purina, por sua vez, envolve duas vias interligadas. Na via "de novo", os nucleotídeos à base de purina são sintetizados a partir de precursores não purínicos, e na via de salvamento estes são sintetizados a partir de bases de purina livres obtidas por meio da dieta ou do catabolismo de nucleotídeos de purina.
- *Excreção*. O ácido úrico é filtrado da circulação pelo glomérulo e praticamente reabsorvido totalmente pelo túbulo proximal do rim. Uma pequena fração do ácido úrico reabsorvido é secretada pelo néfron distal e excretada na urina.

Na gota primária, o ácido úrico elevado geralmente resulta da redução da excreção, cuja causa é desconhecida na maioria dos pacientes. Uma pequena minoria de casos de gota primária é causada

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pela superprodução de ácido úrico como resultado de defeitos enzimáticos detectáveis. Por exemplo, a deficiência parcial da hipoxantina-guanina fosforibosil transferase (HGPRT) interrompe a via de salvamento, portanto os metabólitos das purinas não podem ser recuperados e, em vez disso, são degradados em ácido úrico. A ausência completa da HGPRT também resulta em hiperuricemia, no entanto as manifestações neurológicas marcantes dessa condição (*síndrome de Lesch-Nyhan*) dominam o quadro clínico, portanto esta é classificada como gota secundária. A gota secundária também pode ser causada pelo aumento da produção (lise rápida de células durante a quimioterapia para leucemia, assim denominada síndrome de lise tumoral) ou diminuição da excreção (doença renal crônica).

A inflamação na gota é desencadeada pela precipitação de cristais de urato nas articulações, estimulando a produção de citocinas que recrutam leucócitos (Fig. 21.41). Os macrófagos e os neutrófilos fagocitam os cristais, os quais ativam um sensor citosólico, o inflamassomo (Cap. 5). O inflamassomo ativa a caspase-1, que está envolvida na produção da IL-1β ativa. A IL-1 é pró-inflamatória e promove o acúmulo de mais neutrófilos e macrófagos na articulação. Essas células, por sua vez, secretam outras citocinas, radicais livres, proteases e metabólitos do ácido araquidônico. Os cristais fagocitados também danificam as membranas dos fagolisossomos, resultando na liberação desses mediadores. A ativação do sistema complemento pela via alternativa pode contribuir para o aumento do recrutamento de leucócitos. O resultado é uma artrite aguda, que tipicamente regride espontaneamente no período de dias a semanas. Os episódios repetitivos de artrite aguda provocam, em alguns casos, a formação de tofos, agregados de cristais de urato e tecido inflamatório nas membranas sinoviais inflamadas e no tecido periarticular. São produzidas lesões graves na cartilagem e a função das articulações torna-se comprometida.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

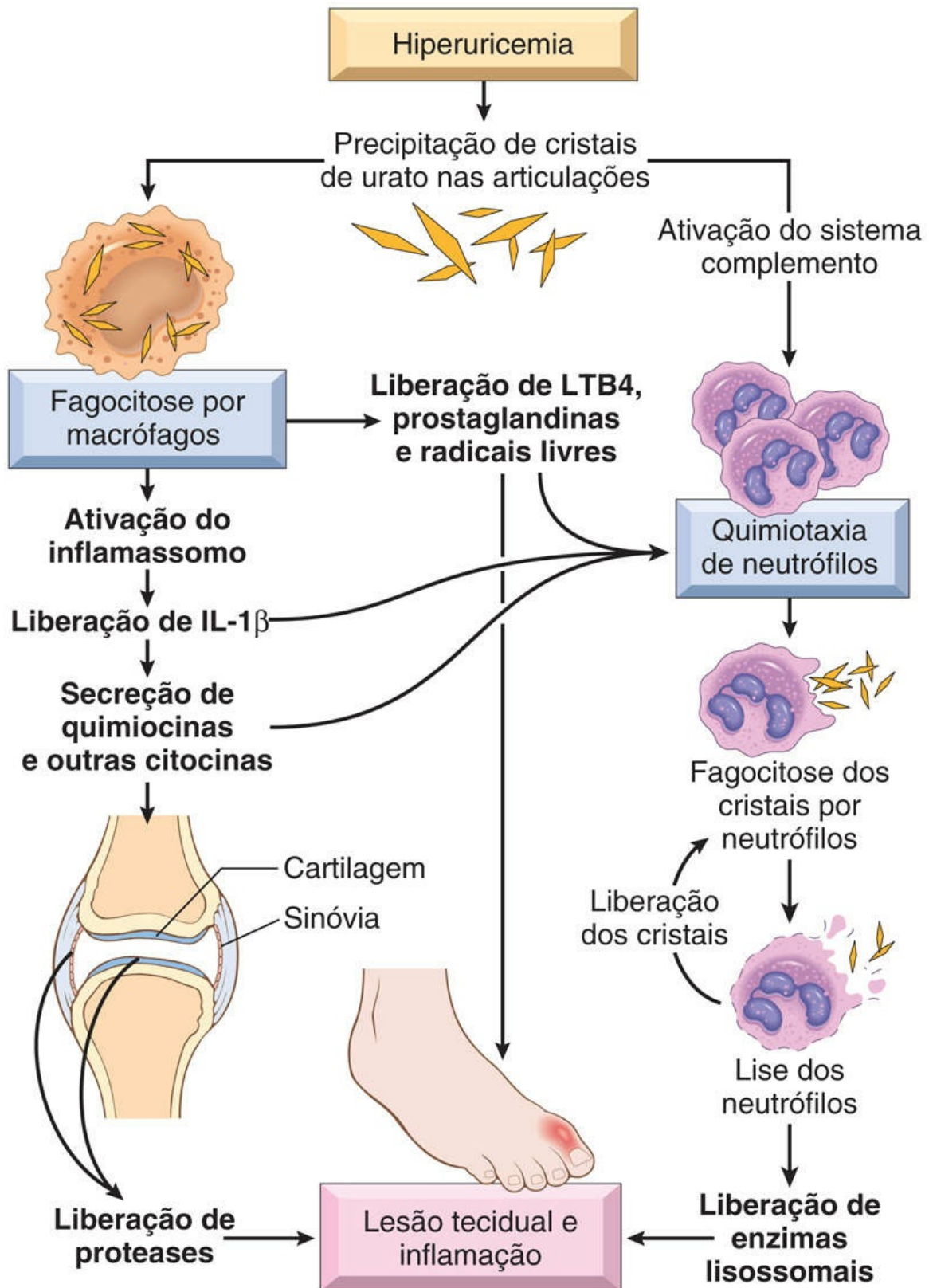



FIGURA 21.41 Patogenia da artrite gotosa aguda. Os cristais de urato são fagocitados por macrófagos e estimulam a produção de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

vários mediadores inflamatórios que, por sua vez, induzem a inflamação característica da gota. Nota-se que a IL-1, uma das principais citocinas pró-inflamatórias, por sua vez, estimula a produção de quimiocinas e outras citocinas de várias de células do tecido. *LTB4*, Leucotrieno B4; *IL-1β*, interleucina 1β.

Apenas cerca de 10% dos pacientes com hiperuricemia desenvolvem gota clínica. Outros fatores contribuem para o desenvolvimento da gota sintomática:

- *Idade* do indivíduo e duração da hiperuricemia. A gota geralmente aparece após o período de 20 a 30 anos de hiperuricemia.
- *Predisposição genética*. Além das anormalidades bem caracterizadas da HGPRT ligadas ao cromossomo X, os polimorfismos em genes envolvidos com o urato ou com o transporte de íons e possivelmente inflamação também estão associados à gota.
- Consumo de *álcool*.
- *Obesidade.*
- *Medicamentos* (p. ex., tiazidas) que reduzem a excreção de urato.

Morfologia

As alterações morfológicas características da gota são (1) artrite aguda, (2) artrite tofácea crônica, (3) tofos em vários locais e (4) nefropatia gotosa.

A **artrite aguda** é caracterizada por um infiltrado inflamatório denso que permeia a sinóvia e o líquido sinovial. Os cristais de urato são frequentemente encontrados no citoplasma dos neutrófilos e estão dispostos como pequenos agregados na sinóvia. Eles são longos, delicados, agulhados e negativamente birrefringentes. A sinóvia encontra-se edematosa e congesta, contendo linfócitos, plasmócitos e macrófagos dispersos.

A **artrite tofácea crônica** progride a partir da precipitação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

repetitiva de cristais de urato durante episódios agudos. Os cristais se incrustam na superfície articular e formam depósitos calcâneos visíveis na sinóvia (Fig. 21.42A). A sinóvia torna-se hiperplásica, fibrótica e espessa devido à presença de células inflamatórias e se forma um pannus que destrói a cartilagem subjacente.

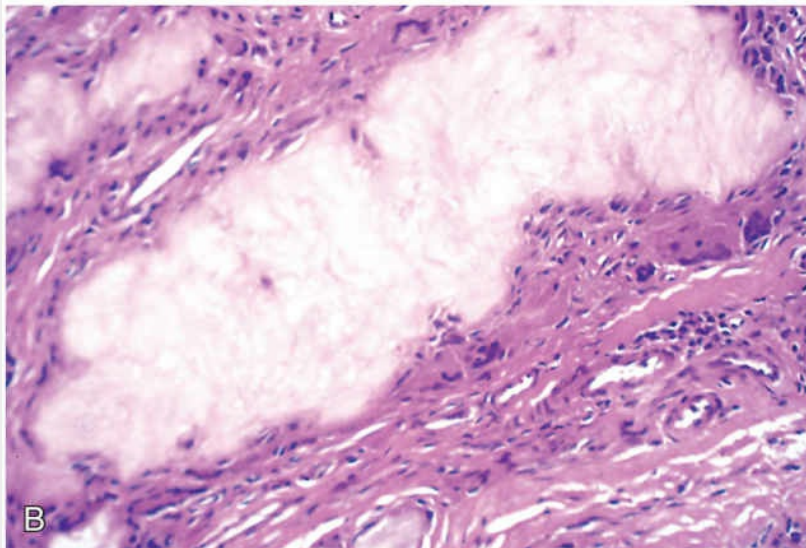
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 21.42 Gota. (A) Hálux amputado exibindo tofos brancos envolvendo a articulação e os tecidos moles. (B) Tofo gotoso — um agregado de cristais de urato dissolvidos circundado por fibroblastos reativos, células inflamatórias mononucleadas e células gigantes. (C) Os cristais de urato em forma de agulha e negativamente birrefringentes sob luz polarizada.

A presença de tofos na cartilagem articular, nos ligamentos, nos tendões e nas bolsas sinoviais é achado patognomônicos da gota. Eles são formados por grandes agregados de cristais de urato circundados por uma intensa reação de células gigantes de corpo estranho (Fig. 21.42B-C).

A **nefropatia gotosa** refere-se às complicações renais causadas por cristais de urato ou tofos no interstício renal medular ou nos túbulos. As complicações incluem a nefrolitíase por ácido úrico e a pielonefrite.

Curso Clínico

A gota está associada ao sexo masculino, a obesidade, a síndrome metabólica, a ingestão excessiva de álcool, a insuficiência renal e a uma idade superior a 30 anos. São reconhecidos quatro estágios clínicos:

- A *hiperuricemia assintomática* surge na época da puberdade em homens e após a menopausa em mulheres.
- A *artrite aguda* se manifesta após vários anos com o início súbito de uma dor articular excruciante associada à hiperemia localizada e ao calor. A maior parte dos primeiros episódios é monoarticular; 50% ocorrem na primeira articulação metatarsofalângica. Caso não seja tratada, a artrite gotosa aguda pode durar de horas a semanas, mas gradualmente se resolve por completo.
- *Período intercrises assintomático*: a resolução da artrite aguda provoca períodos sem sintomas. Na ausência de terapia apropriada, os episódios de agudização se repetem a intervalos cada vez menores e muitas vezes se tornam

******ebook converter DEMO Watermarks*******

poliarticulares.

- A *gota tofácea crônica* se desenvolve, em média, cerca de 12 anos após o episódio agudo inicial. Nesta fase, as radiografias mostram ossos justa-articulares característicos e perda do espaço articular.

O tratamento da gota almeja a modificação do estilo de vida, além da prescrição de medicamentos para reduzir os sintomas (p. ex., AINEs) e os níveis de urato (p. ex., inibidor da xantina oxidase).

Doença de Deposiçã de Cristais de Pirofosfato de Cálcio (*Pseudogota*)

A doença de deposição de cristais de pirofosfato de cálcio (DDPC), também conhecida como *pseudogota*, geralmente ocorre em indivíduos com mais de 50 anos de idade e se torna mais comum com o avanço da idade. Não há predileção por gênero nem raça. A DDPC é classificada como esporádica (idiopática), hereditária e secundária. A variante autossômica dominante é causada por mutações nas células da linhagem germinativa do canal de transporte do pirofosfato, resultando na deposição de cristais e no desenvolvimento de artrite relativamente cedo na vida. Várias doenças preexistentes, incluindo danos nas articulações, hiperparatireoidismo, hemocromatose e diabetes, predispõem o desenvolvimento da forma secundária. Estudos sugerem que os proteoglicanos da cartilagem articular, que normalmente inibem a mineralização, são degradados, permitindo a cristalização ao redor dos condrócitos. Como na gota, a inflamação é causada pela ativação do inflamassomo em macrófagos.

Morfologia

Os cristais aparecem primeiramente na cartilagem articular, nos meniscos e nos discos intervertebrais, e à medida que os depósitos aumentam, eles podem se romper e penetrar dentro da articulação. Os cristais formam depósitos brancos, calcâneos e friáveis,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

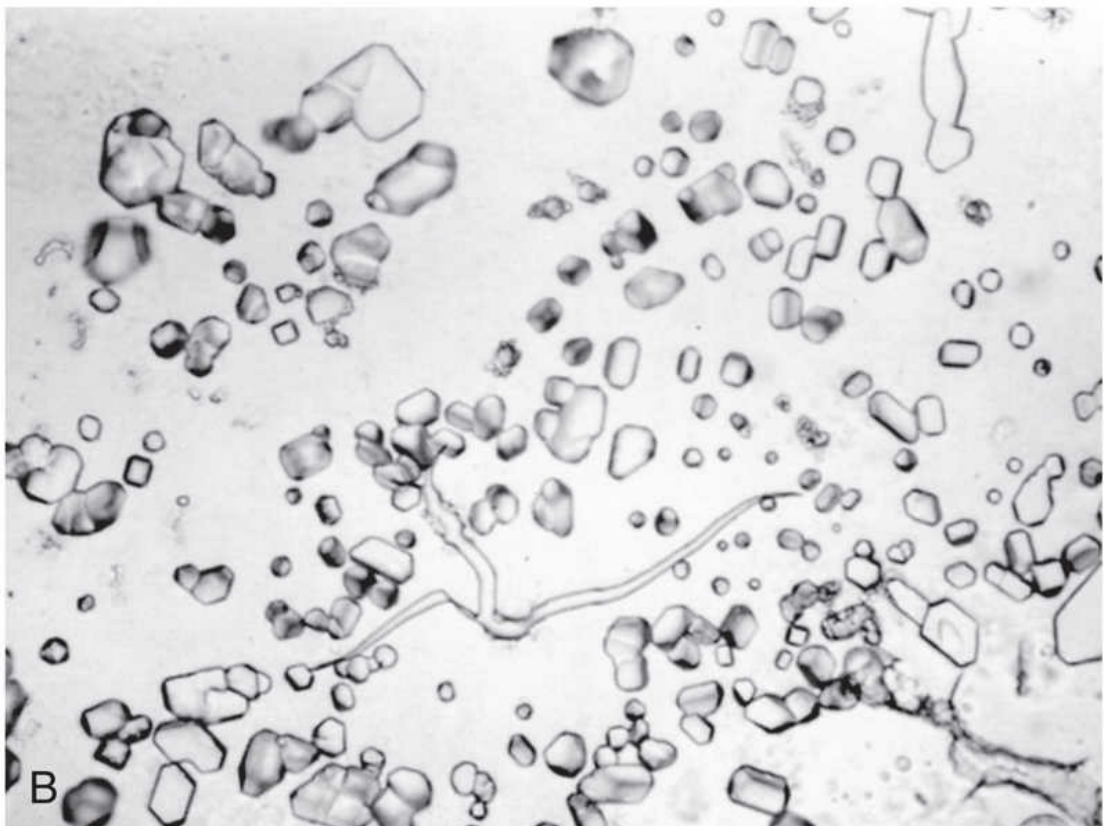
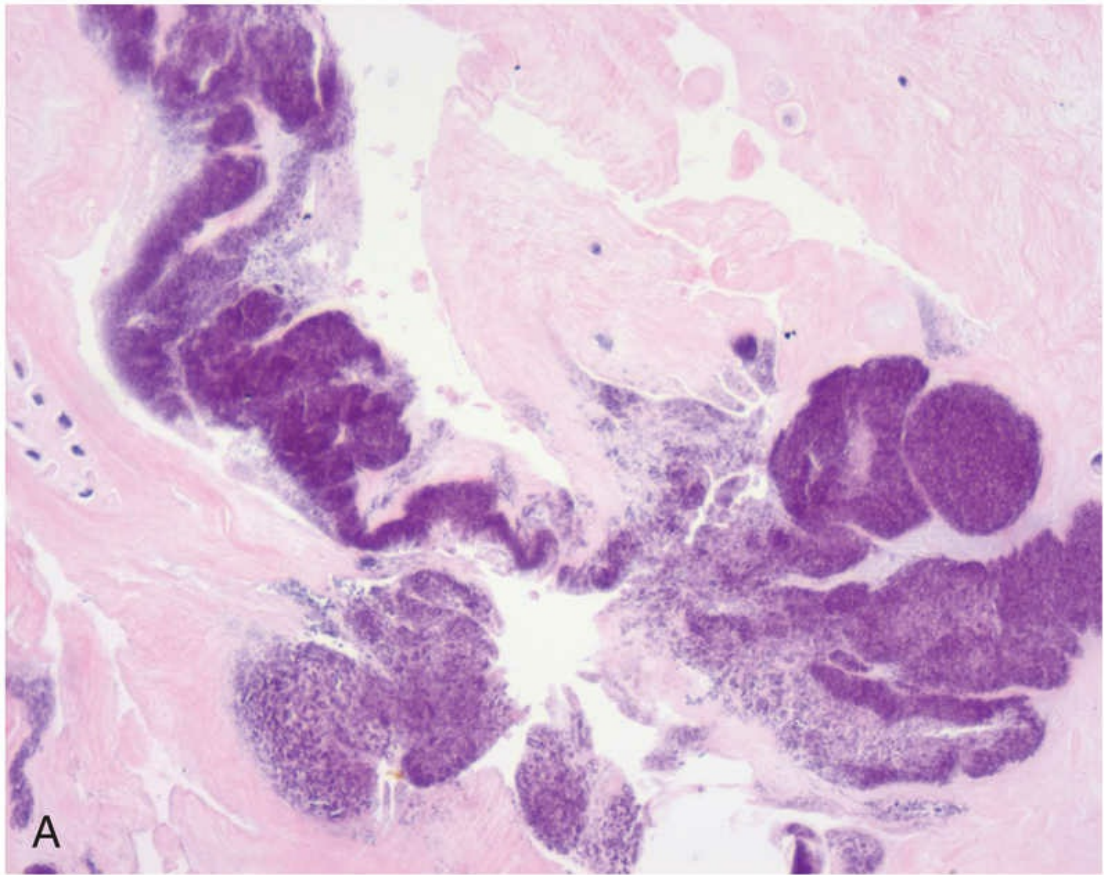
observados histologicamente em preparações coradas por hematoxilina e eosina como agregados ovais azul-arroxeados (Fig. 21.43A). Os cristais individuais são rombóides, com 0,5 a 5 μm em sua maior dimensão (Fig. 21.43B) e são positivamente birrefringentes. A inflamação geralmente é mais leve do que a observada na gota.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 21.43 Pseudogota. (A) Os depósitos estão presentes na cartilagem e consistem em material basofílico amorfo. (B) Esfregaço contendo cristais de pirofosfato de cálcio.

Curso Clínico

A DDPC é frequentemente assintomática. No entanto, pode se manifestar como artrite aguda, subaguda ou crônica, a qual pode ser confundida clinicamente com a OA ou AR. O acometimento articular pode durar de vários dias a semanas e pode ser monoarticular ou poliarticular; os joelhos, seguidos pelos pulsos, cotovelos, ombros e tornozelos, são os mais comumente afetados. Em última análise, aproximadamente 50% dos indivíduos afetados sofrem danos significativos nas articulações. A terapia existente é paliativa. Não existe um tratamento conhecido que evite ou retarde a formação de cristais.

Resumo

Artrite

- A **osteoartrite (OA, doença articular degenerativa)** é a doença mais comum das articulações, consistindo em um processo degenerativo da cartilagem articular em que a degradação da matriz excede a sua síntese. A inflamação é mínima e tipicamente secundária. A produção local de citocinas inflamatórias pode contribuir para a progressão da degeneração articular.
- A **artrite reumatoide (AR)** é uma doença inflamatória crônica autoimune que afeta principalmente as pequenas articulações, porém pode ser sistêmica. A AR é causada por uma resposta imune celular e humoral contra autoantígenos, especialmente as proteínas citrulinadas. O TNF desempenha uma função central neste processo e seus antagonistas apresentam um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

grande benefício clínico.

- As **espondiloartropatias soronegativas** compreendem um grupo heterogêneo de artrites provavelmente autoimunes que acometem preferencialmente as articulações sacroilíacas e vertebrais e estão associadas ao HLA-B27.
- A **artrite supurativa** consiste na infecção direta de um espaço articular por microorganismos bacterianos.
- A **doença de Lyme** consiste em uma infecção sistêmica causada pela *Borrelia burgdorferi*, que se manifesta, em parte, como uma artrite infecciosa, possivelmente com um componente autoimune em estágios crônicos.
- A **gota** e a **pseudogota** derivam de respostas inflamatórias desencadeadas pela precipitação de urato ou pirofosfato de cálcio, respectivamente.

Tumores das articulações e lesões semelhantes a tumores

As lesões reativas semelhantes a tumores, tais como os cistos gangliônicos, os cistos sinoviais e os corpos osteocondrais soltos, geralmente acometem as articulações e as bainhas do tendão. Eles geralmente resultam de trauma ou processos degenerativos e são muito mais comuns do que as neoplasias. As neoplasias primárias são raras, geralmente benignas e se assemelham ao tipo de tecido e célula de origem (membrana sinovial, tecido adiposo, vasos sanguíneos, tecido fibroso e cartilagem) das articulações e suas estruturas relacionadas. O sarcoma sinovial, que antigamente se acreditava estar relacionado ou ser derivado dos tecidos da articulação, hoje em dia é reconhecido como um sarcoma de origem incerta e é discutido mais adiante juntamente com os tumores de tecido mole.

Cistos Gangliônicos e Cistos Sinoviais

Um *cisto gangliônico* (ou ganglion) é um pequeno cisto (1-1,5 cm) que

******ebook converter DEMO Watermarks*******

quase sempre está localizado próximo a uma cápsula articular ou a uma bainha de tendão. Uma localização comum é ao redor das articulações do pulso, onde o cisto ganglîônico surge como um nódulo firme, flutuante, translúcido e do tamanho de uma ervilha. É resultante da degeneração cística ou mixoide do tecido conjuntivo; por isso a parede do cisto não possui um revestimento celular. A lesão pode ser multilocular e aumenta em tamanho por meio da coalescência de áreas adjacentes de degeneração mixoide. O líquido que preenche o cisto é semelhante ao líquido sinovial; no entanto, não há comunicação com o espaço articular. Apesar do nome, a lesão não está relacionada com os gânglios do sistema nervoso.

A herniação da sinóvia através da cápsula articular ou do aumento maciço de uma bolsa sinovial pode produzir um *cisto sinovial*. Um exemplo bem conhecido é o cisto sinovial que se forma no espaço poplíteo durante o desenvolvimento da AR ou da OA (*cisto de Baker*). O revestimento sinovial pode ser hiperplásico e pode conter fibrina e células inflamatórias.

Tumor de Células Gigantes Tenossinoviais

O *tumor de células gigantes tenossinoviais* (ou tumor de células gigantes de bainha de tendão) é o nome utilizado para neoplasias benignas que se desenvolvem no revestimento sinovial das articulações, bainhas tendíneas e bolsas sinoviais. As variantes clínicas do tumor de células gigantes tenossinoviais incluem o *tipo difuso* (anteriormente conhecido como *sinovite vilonodular pigmentada*) e o *tipo localizado*. Enquanto a forma difusa tende a afetar articulações grandes, o tipo localizado geralmente se manifesta como um nódulo discreto ligado a uma bainha tendínea, comumente na mão.

Patogenia

Os tipos difuso e localizado deste tumor possuem uma translocação cromossômica somática recíproca, t(1;2) (p13;q37), resultando na fusão do promotor de colágeno do tipo VI α-3 ao gene *M-CSF*. Consequentemente, as células tumorais superexpressam o M-CSF, que, por meio de efeitos autócrinos e parácrinos, estimula a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proliferação de macrófagos de maneira similar ao tumor ósseo de células gigantes (descrito anteriormente).

Morfologia

Em tumores difusos, a sinóvia articular normalmente lisa se torna uma massa contorcida de pregas vermelho-acastanhadas, projeções digitiformes e nódulos (Fig. 21.44A). Em contraste, os tumores localizados (nodulares) são bem circunscritos. As células neoplásicas, que representam apenas uma minoria das células na massa, são poligonais, de tamanho moderado e se assemelham a sinoviócitos (Fig. 21.44B). Ambos os tipos difuso e localizado são densamente infiltrados por macrófagos espumosos contendo hemosiderina e lipídeos ou são multinucleados.

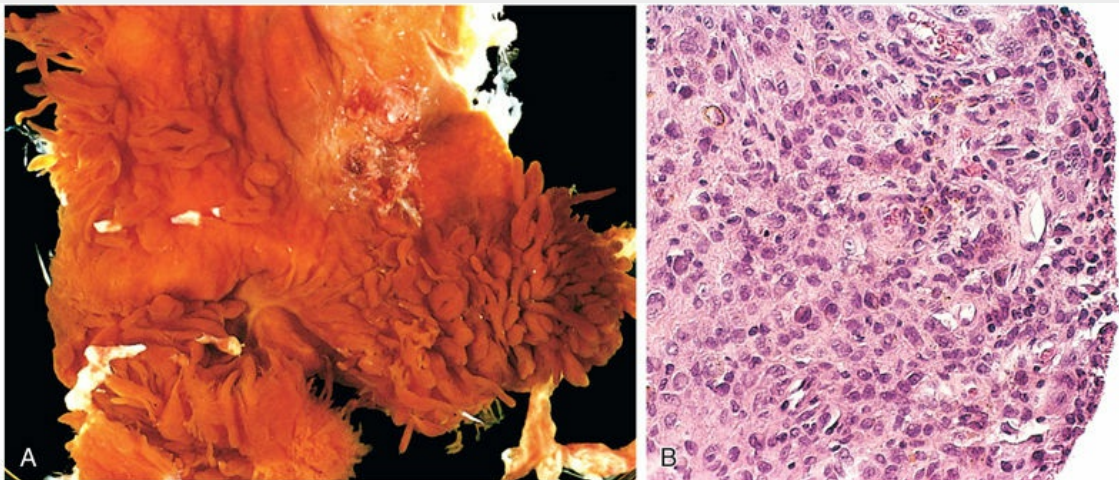



FIGURA 21.44 Tumor de células gigantes tenossinoviais, tipo difuso. (A) Sinóvia removida com franjas e nódulos típicos da sinovite vilonodular pigmentada. (B) Camadas de células em proliferação no tumor de células gigantes tenossinoviais provocando um abaulamento do revestimento sinovial.

Curso Clínico

O *tumor de células gigantes tenossinoviais* do tipo difuso se localiza no

******ebook converter DEMO Watermarks*******

joelho em 80% dos casos. Os indivíduos afetados geralmente se queixam de dor, bloqueio e inchaço recorrente, de modo semelhante à artrite monoarticular. Às vezes, uma massa palpável se desenvolve. O tipo localizado se manifesta como uma massa solitária, de crescimento lento e indolor, que frequentemente afeta a mão. Ambos os tipos são passíveis de excisão cirúrgica, porém a recorrência é mais comum na forma difusa. Ensaios clínicos estão testando antagonistas da via de sinalização do M-CSF para uso em pacientes com lesões não passíveis de ressecção.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores de Tecidos Moles

Por convenção, o tecido mole refere-se ao tecido não epitelial excluindo-se o esqueleto, as articulações, o sistema nervoso central e os tecidos hematopoiético e linfático. Embora as lesões não neoplásicas possam afetar o tecido mole, raramente estão restritas a este compartimento, portanto a área da patologia do tecido mole é restrita às neoplasias.

Com exceção das neoplasias do músculo esquelético, os tumores benignos de tecido mole superam seus equivalentes malignos, os sarcomas, em 100 vezes. Nos Estados Unidos, a incidência de sarcomas de tecido mole é de aproximadamente 12 mil casos por ano, correspondendo a menos de 1% de todos os cânceres. Os sarcomas, entretanto, causam 2% de todos os óbitos por câncer, refletindo seu comportamento agressivo. A maioria dos tumores de tecido mole surge nas extremidades, especialmente na coxa da perna. Aproximadamente 15% surgem em crianças, mas a incidência aumenta com o avanço da idade.

Patogenia

A maioria dos sarcomas é esporádica e não possui uma causa predisponente conhecida. Uma pequena minoria das neoplasias de tecido mole está associada a mutações da linhagem germinativa em genes supressores de tumores (neurofibromatose do tipo 1, síndrome de Gardner, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Osler-Weber Rendu). Alguns tumores podem ser relacionados com exposições ambientais conhecidas tais como radiação, queimaduras ou toxinas.

Ao contrário de tumores como os carcinomas colorretais que geralmente surgem de lesões precursoras reconhecidas, a origem dos sarcomas é desconhecida. A melhor hipótese indica que os tumores sejam derivados de células-tronco mesenquimais pluripotentes, que adquirem mutações “iniciadoras” somáticas. Apesar dos mecanismos heterogêneos da tumorigênese observados em sarcomas, algumas generalizações podem ser feitas com base na sua complexidade

******ebook converter DEMO Watermarks*******

genômica:

- *Cariótipo simples* (15-20% dos sarcomas): Como muitas leucemias e linfomas, os sarcomas são frequentemente tumores euploides com uma única ou com número limitado de alterações cromossômicas, que ocorrem precocemente na tumorigênese e são específicas o suficiente para servir como marcadores de diagnóstico. Os tumores com essas características surgem muitas vezes em pacientes mais jovens e tendem a apresentar uma aparência monomórfica microscopicamente. Exemplos incluem o sarcoma de Ewing, descrito anteriormente, e o sarcoma sinovial. Em alguns casos, o efeito oncogênico desses rearranjos é razoavelmente bem compreendido. Em outros, os mecanismos são desconhecidos. As proteínas de fusão oncogênicas específicas do tumor representam alvos moleculares potenciais para a terapia.
- *Cariótipo complexo* (80-85% dos sarcomas): Esses tumores são geralmente aneuploides ou poliploides e apresentam vários ganhos e perdas cromossômicas, uma característica que sugere uma instabilidade genômica subjacente. Exemplos incluem o leiomiossarcoma e o sarcoma pleomórfico indiferenciado. Tais tumores são mais comuns em adultos e tendem a ser microscopicamente pleomórficos.

A classificação dos tumores de tecidos moles continua a evoluir à medida que novas anormalidades genéticas moleculares são identificadas. Clinicamente, os tumores de tecidos moles variam desde lesões benignas e autolimitadas que exigem um tratamento mínimo, passando por tumores localmente agressivos de grau intermediário e com baixo risco de metástase, até neoplasias malignas altamente agressivas com riscos de metástase e morte significativos. Todas as neoplasias malignas altamente agressivas são classificadas como *sarcomas*, porém este nome é utilizado de forma menos apropriada na categoria localmente agressiva e raramente metastizante. A classificação patológica integra a morfologia (p. ex.,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

diferenciação muscular), a imuno-histoquímica e o diagnóstico molecular. Além do diagnóstico preciso, a gradação (grau de diferenciação) e o estadiamento (tamanho e profundidade) são importantes indicadores do prognóstico.

Baseando-se nesta visão inicial, serão feitas considerações sobre tumores de tecidos moles representativos ou especialmente ilustrativos.

Tumores do tecido adiposo

Lipoma

O lipoma, um tumor benigno do tecido adiposo, é o tumor mais comum de tecido mole em adultos. O lipoma convencional é o subtipo mais comum, do qual variantes raras são distinguidas de acordo com suas características morfológicas e/ou genéticas. O lipoma convencional consiste em uma massa bem encapsulada de adipócitos maduros. Geralmente surge no tecido subcutâneo das extremidades proximais e do tronco, mais frequentemente durante a idade adulta média. Em poucos casos, os lipomas constituem massas grandes, intramusculares e mal circunscritos. A maioria dos lipomas é geralmente curada por excisão simples.

Lipossarcoma

Os lipossarcomas são tumores malignos de tecido adiposo. O lipossarcoma é um dos tipos de sarcoma mais comuns da idade adulta. Ocorre principalmente em pessoas de 50 a 60 anos de idade nos tecidos moles profundos e no retroperitônio.

Morfologia

Os lipossarcomas são classificados em três subtipos:

- O lipossarcoma bem diferenciado contém adipócitos com células fusiformes atípicas difusas (Fig. 21.45A). Os tumores

******ebook converter DEMO Watermarks*******

possuem uma amplificação da região cromossômica 12q13-q15, que inclui o gene *MDM2*. Lembre-se que o MDM2 codifica um potente inibidor da p53.

- O lipossarcoma mixoide contém abundante matriz extracelular basofílica, uma rede de capilares e células primitivas em vários estágios da diferenciação de adipócitos assemelhadas ao tecido adiposo fetal (Fig. 21.45B). A translocação t(12;16) é característica do lipossarcoma mixoide. O gene resultante da fusão interrompe a diferenciação adiposa.
- O lipossarcoma pleomórfico consiste em camadas de células anaplásicas, núcleos bizarros e quantidades variáveis de adipócitos imaturos (lipoblastos). Esses tumores possuem cariótipos complexos.

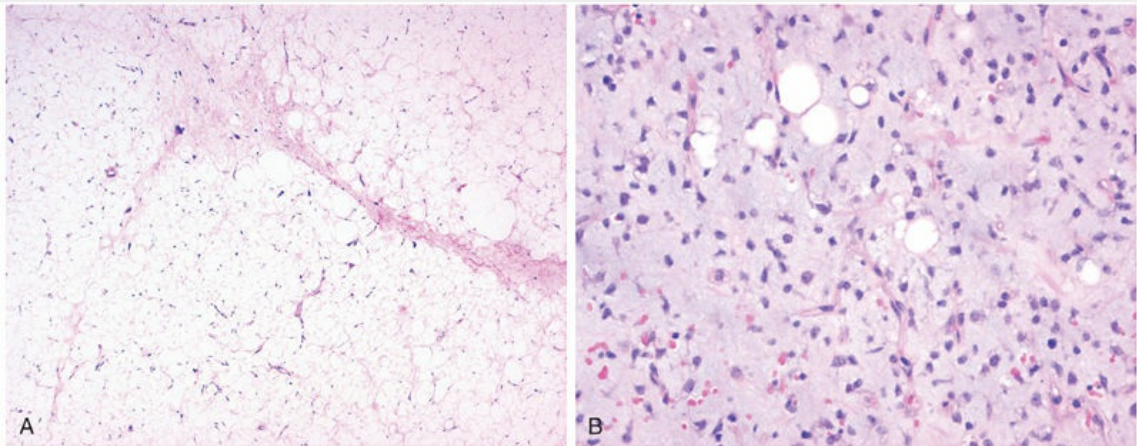



FIGURA 21.45 Lipossarcoma. (A) O subtipo bem diferenciado consiste em adipócitos maduros e células fusiformes com núcleos hipercromáticos dispersas. (B) O lipossarcoma mixoide com abundante substância fundamental e uma rica rede de capilares, no qual estão espalhados adipócitos imaturos e células mais primitivas de formato redondo a estrelado.

Curso Clínico

Todos os tipos de lipossarcoma exibem recorrência local e muitas vezes de forma repetida, a menos que sejam adequadamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

excisados. A variante bem diferenciada é relativamente indolente, o tipo mixoide ou de células redondas é intermediário em seu comportamento maligno, enquanto a variante pleomórfica geralmente é agressiva e muitas vezes apresenta metástases.

Tumores fibrosos

Fasciite Nodular

A fasciite nodular consiste em uma proliferação fibroblástica e miofibroblástica autolimitada que normalmente ocorre nas extremidades superiores de adultos jovens. Uma história de trauma está presente em aproximadamente 25% a 50% dos casos e os tumores crescem rapidamente durante um período de várias semanas ou meses. Considerando-se que a fasciite nodular foi historicamente considerada uma lesão puramente reativa, a identificação de uma translocação t(17;22) que produz um gene de fusão *MYH9-USP6* indica que, na verdade, esta doença constitui uma proliferação clonal, embora autolimitada. Foi sugerido que as células em proliferação não possuem uma marca característica de câncer, talvez a capacidade de evitar a senescência celular. Curiosamente, o COA (discutido anteriormente), outro tumor que se situa em uma zona intermediária entre as proliferações reativas e neoplásicas, também possui um gene de fusão *USP6*. A fasciite nodular pode regredir espontaneamente e, se excisada, raramente se observam recorrências. A transformação maligna é praticamente inexistente.

Morfologia

A fasciite nodular surge na derme profunda, no subcutâneo, na fáscia ou no músculo. Macroscopicamente, a lesão é menor que 5 cm, circunscrita ou ligeiramente infiltrativa. É altamente celularizada, contendo fibroblastos e miofibroblastos tumefeitos e de aparência imatura, dispostos em um padrão que se assemelha aos fibroblastos cultura *in vitro* (Fig. 21.46). Um gradiente de maturação (*zoneamento*) variando de celular, frouxo e mixoide a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

organizado e fibroso é típico nesta lesão. As células variam em tamanho e forma (fusiformes a estreladas) e possuem nucléolos distintos; as figuras de mitose são abundantes. Os linfócitos e extravasamento de eritrócitos são comuns, porém os neutrófilos são incomuns.

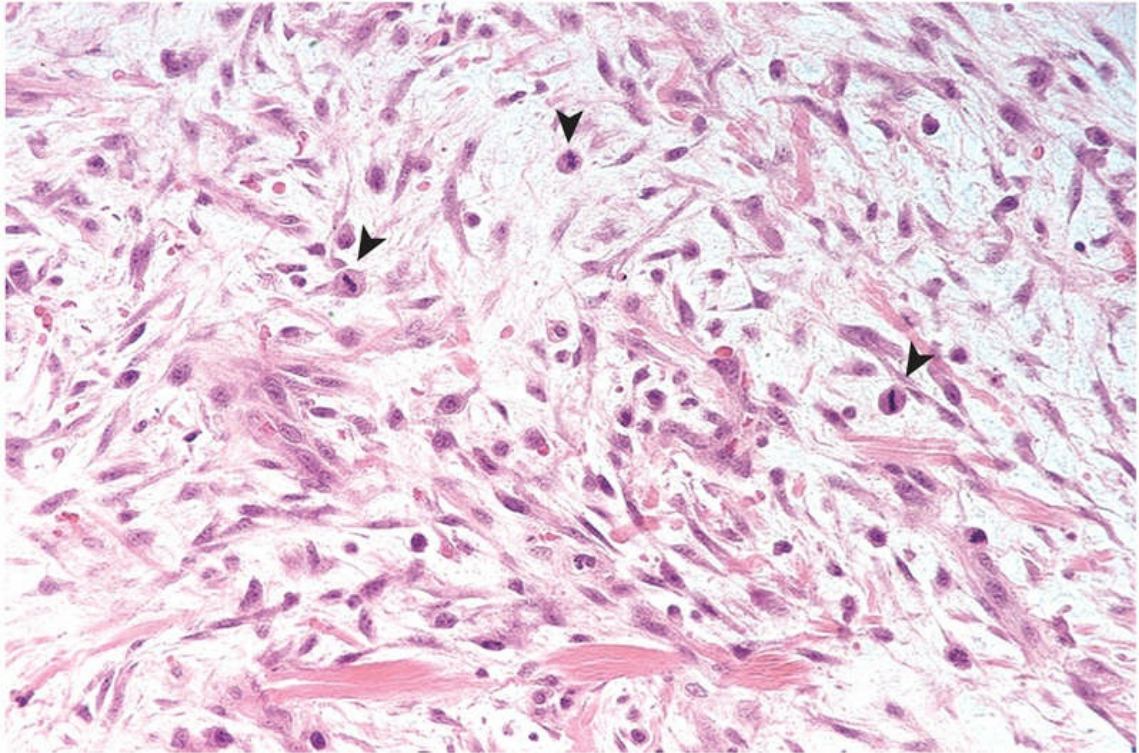



FIGURA 21.46 Fasciíte nodular com células fusiformes tumefeitas, orientadas aleatoriamente, circundadas por um estroma mixoide. Observe a atividade mitótica (*pontas de seta*).

Fibromatoses

Fibromatose Superficial

A fibromatose superficial consiste em uma proliferação infiltrativa que pode causar deformidade local, porém possui um curso clínico inócuo. Todas as formas de fibromatose superficial afetam mais os homens do que as mulheres. Caracterizam-se por fascículos largos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nodulares ou mal definidos de fibroblastos em fascículos longos e extensos, circundados por colágeno abundante e denso. Vários subtipos clínicos foram identificados:

- *Palmar* (*contratura de Dupuytren*). Espessamento irregular ou nodular da fáscia palmar, unilateral ou bilateralmente.
- *Plantar*. Frequente em pacientes jovens, unilateral e sem contraturas.
- *Peniana* (*doença de Peyronie*). Induração ou massa palpável na superfície dorsolateral do pênis.

Em cerca de 20% a 25% dos casos, tanto a fibromatose palmar quanto a plantar se estabilizam e não progridem e, em alguns casos, há resolução espontânea. Alguns casos exibem recorrência após a excisão, especialmete a variante plantar.

Fibromatose Profunda

As fibromatoses profundas, também denominadas tumores desmoides, consistem em grandes massas infiltrativas que frequentemente exibem recorrência, porém não sofrem metástase. Ocorrem com maior frequência da adolescência até os 30 anos de idade, predominantemente em mulheres. A fibromatose abdominal geralmente surge nas estruturas musculoaponeuróticas da parede abdominal anterior, porém os tumores podem surgir nas cinturas dos membros ou no mesentério. As fibromatoses profundas contêm mutações nos genes *CTNNB1* (β-catenina) ou *APC*, resultando em uma sinalização acentuada da via Wnt. A maioria dos tumores é esporádica, no entanto indivíduos com polipose adenomatosa familiar (síndrome de Gardner) (Cap. 16), que apresentam mutações germinativas no gene *APC*, possuem predisposição para o desenvolvimento da fibromatose profunda.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As fibromatoses são massas firmes, mal delimitadas, de coloração branco-acinzentada, que variam de 1 a 15 cm em seu maior diâmetro. Além disso, são elásticas, resistentes e exibem uma infiltração marcante nos músculos, nervos e tecido adiposo circundantes. Os fibroblastos de aspecto citológico normal estão dispostos em amplos fascículos em meio a uma matriz de colágeno denso, constituindo o padrão histológico característico da lesão (Fig. 21.47). A aparência histológica se assemelha a uma cicatriz.

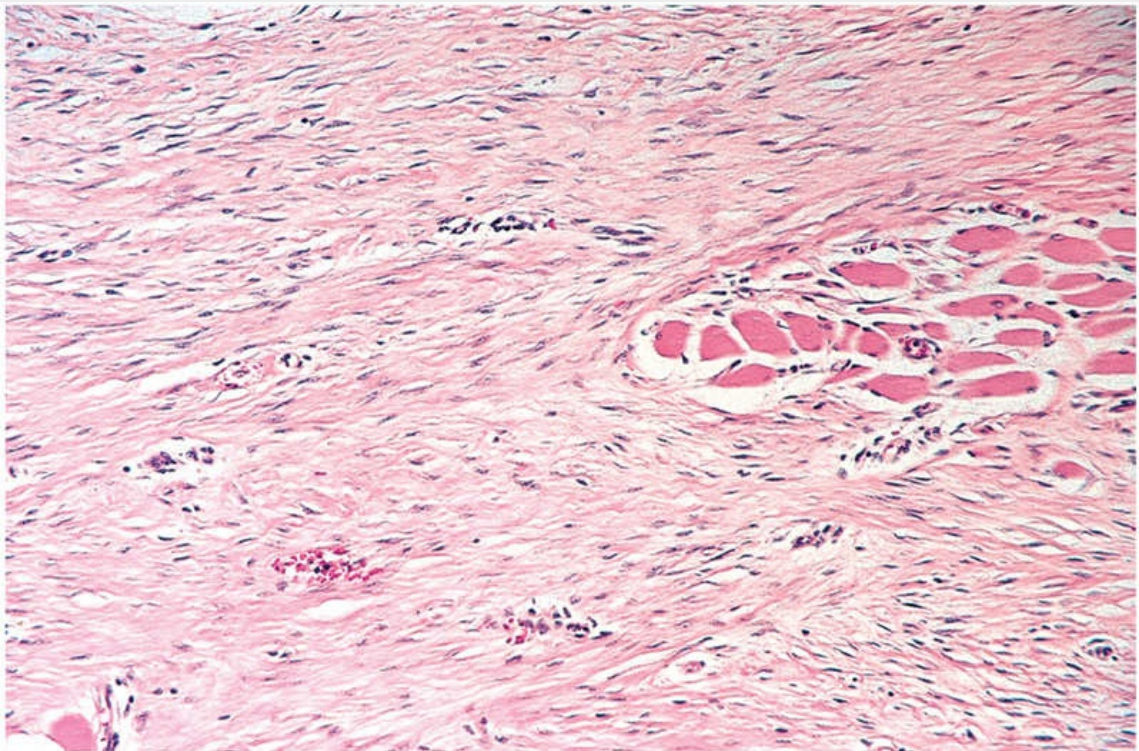



FIGURA 21.47 Fibromatose profunda infiltrada entre células musculares esqueléticas.

Devido à sua natureza extensamente infiltrativa, a excisão completa é muitas vezes difícil. Os esforços recentes concentraram-se na aplicação de terapia médica e radiação como alternativas à cirurgia.

Tumores do tecido muscular esquelético

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As neoplasias do músculo esquelético, em contraste com os tumores de outras linhagens, são praticamente todas malignas. O rabdomioma benigno é mais frequente em indivíduos com esclerose tuberosa.

Rabdomiossarcoma

O rabdomiossarcoma é um tumor maligno mesenquimatoso com diferenciação muscular esquelética. Três subtipos principais são reconhecidos: *alveolar* (20%), *embrionário* (60%) e *pleomórfico* (20%). O rabdomiossarcoma (alveolar e embrionário) é o sarcoma de tecido mole mais comum da infância e adolescência, geralmente aparecendo antes dos 20 anos de idade. O rabdomiossarcoma pleomórfico é encontrado predominantemente em adultos. As formas pediátricas muitas vezes surgem nos seios, na região da cabeça e pescoço e no trato genitourinário, locais que normalmente não possuem quantidade significante de músculo esquelético, corroborando a teoria de que os sarcomas não se originam de células mesenquimais maduras e diferenciadas. O subtipo embrionário e pleomórfico são geneticamente heterogêneos.

O rabdomiossarcoma alveolar frequentemente possui fusões do gene *FOXO1* com o gene *PAX3* ou *PAX7*, rearranjos marcados pela presença de translocações (2;13) ou (1;13), respectivamente. O PAX3 é um fator de transcrição que inicia a diferenciação do músculo esquelético e, aparentemente, a proteína de fusão quimérica PAX3-FOXO1 interfere no processo de diferenciação, por um mecanismo semelhante ao de muitas proteínas de fusão de fatores de transcrição observadas nas leucemias agudas.

Morfologia

O **rabdomiossarcoma embrionário** apresenta-se como uma massa infiltrativa macia de coloração acinzentada. As células tumorais se assemelham ao músculo esquelético em vários estágios de diferenciação e consistem em camadas de células primitivas tanto redondas quanto fusiformes (Fig. 21.48A). Os rabdomioblastos com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

citoplasma de aspecto filamentoso e estriações cruzadas visíveis podem estar presentes. O **sarcoma botrioide** é uma variante do rabdomiossarcoma embrionário que se desenvolve nas paredes de órgãos ocos, como a bexiga urinária e a vagina.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

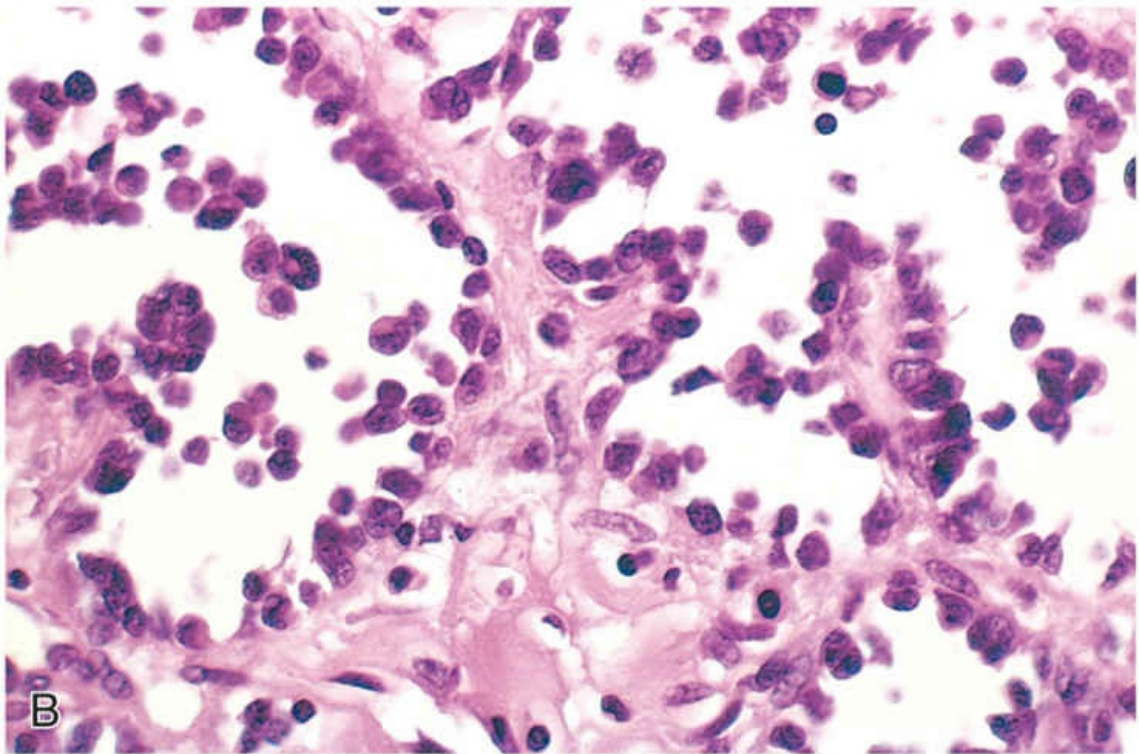
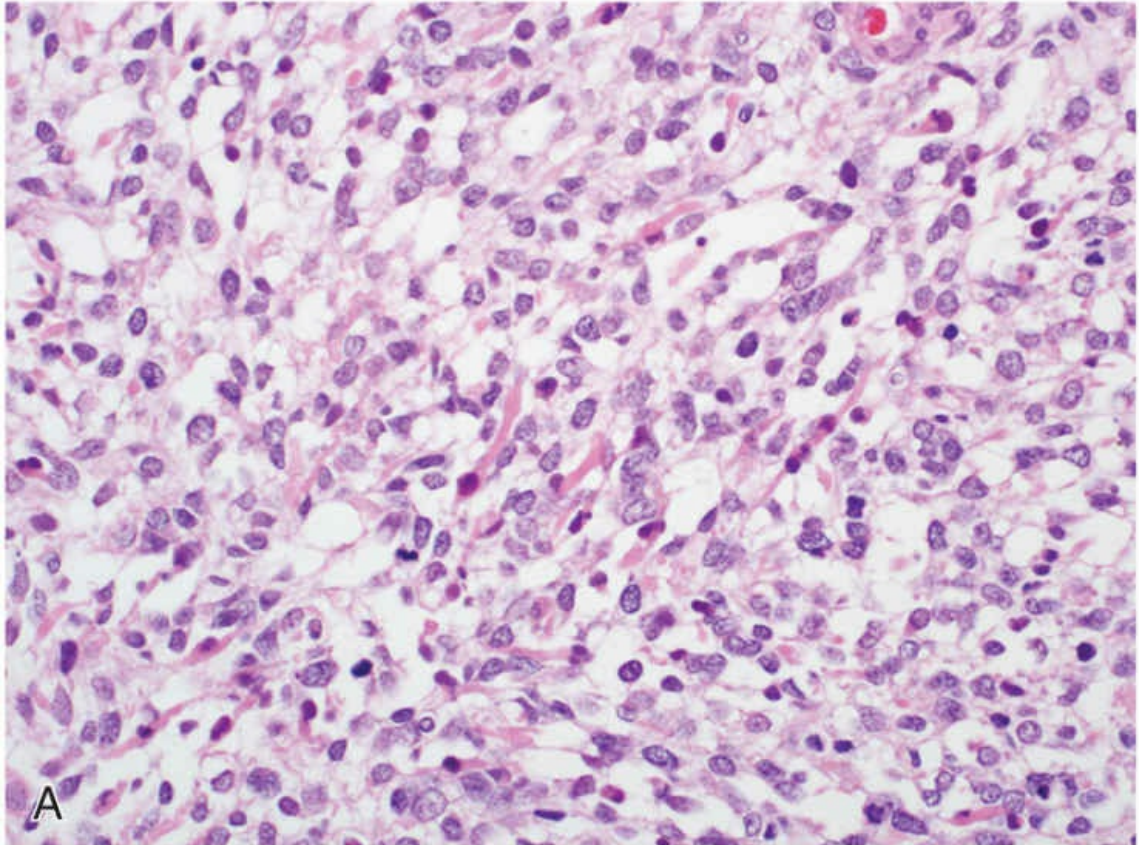



FIGURA 21.48 Rabdomiossarcoma. (A) Subtipo embrionário composto de células malignas que variam desde células primitivas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

arredondadas até células densamente eosinofílicas exibindo diferenciação muscular esquelética. (B) Rabdomiossarcoma alveolar com numerosos espaços delimitados por células tumorais redondas, uniformes e não coesivas.

No **rabdomiossarcoma alveolar**, uma rede de septos fibrosos divide as células em aglomerados ou agregados, resultando em uma semelhança grosseira com os alvéolos pulmonares. As células tumorais são uniformemente redondas com pouco citoplasma e minimamente coesivas (Fig. 21.48B).

O **rabdomiossarcoma pleomórfico** é caracterizado por numerosas células tumorais eosinofílicas, grandes, às vezes multinucleadas e bizarras que podem se assemelhar a outros sarcomas pleomórficos. A identificação imuno-histoquímica de proteínas específicas do músculo, tal como a miogenina, geralmente é necessária para confirmar a diferenciação rabdomioblástica.

Os rabdomiossarcomas são neoplasias agressivas que geralmente são tratadas com cirurgia e quimioterapia, com ou sem radioterapia. A variante botrioide do rabdomiossarma embrionário possui o melhor prognóstico, enquanto o subtipo pleomórfico é frequentemente fatal.

Tumores do tecido muscular liso

Leiomioma

O leiomioma, um tumor benigno de músculo liso, é mais comum no útero, mas pode surgir no tecido mole de qualquer local. Os leiomiomas uterinos (Cap. 19) são comuns e podem causar uma variedade de sintomas, incluindo infertilidade e menorragia. Os leiomiomas também podem surgir nos músculos eretores de pelos (*leiomiomas pilares*) na pele e raramente nos tecidos moles somáticos profundos ou no trato gastrointestinal. Uma mutação de perda de função na linhagem germinativa do gene fumarato hidratase (FH), localizado no cromossomo 1q42.3, provoca o surgimento de múltiplos leiomiomas cutâneos, leiomiomas uterinos e carcinoma de células renais. A enzima FH está presente no ciclo de Krebs e essa associação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

constitui outro exemplo intrigante da relação entre anormalidades metabólicas e neoplasias.

Os leiomiomas de tecidos moles possuem geralmente de 1 a 2 cm de tamanho e são compostos por fascículos de células fusiformes densamente eosinofílicas que tendem a se cruzar em ângulos retos. As células tumorais possuem núcleos alongados com extremidades arredondadas e exibem pouca atipia e raras figuras de mitose. As lesões solitárias são curadas com cirurgia.

Leiomiossarcoma

Os leiomiossarcomas de tecidos moles representam de 10% a 20% dos sarcomas de tecidos moles. Eles ocorrem em adultos e afetam mais as mulheres do que os homens. A maioria se desenvolve nos tecidos moles profundos das extremidades e no retroperitônio ou surge dos grandes vasos. Os leiomiossarcomas possuem genótipos complexos decorrentes de defeitos adquiridos que levam a uma profunda instabilidade genômica.

Morfologia

Os leiomiossarcomas se apresentam como massas firmes e indolores. Os tumores retroperitoneais podem ser grandes e volumosos, causando sintomas abdominais. Eles consistem em células fusiformes eosinofílicas com núcleos hipercromáticos de extremidades arredondadas, dispostos em fascículos entrelaçados. Eles expressam proteínas da musculatura lisa (actina, desmina, caldesmon), que podem ser detectadas por imuno-histoquímica. A atividade mitótica e a necrose são características comuns nos leiomiossarcomas, ao contrário do observado nos leiomiomas.

Curso Clínico

O tratamento depende do tamanho, localização e grau do tumor. Os leiomiossarcomas superficiais geralmente são pequenos e possuem um bom prognóstico, enquanto aqueles localizados no retroperitônio

******ebook converter DEMO Watermarks*******

são difíceis de controlar e causam a morte tanto por expansão local quanto por disseminação metastática, especialmente para os pulmões.

Tumores de origem incerta

Embora muitos tumores de tecido mole possam ser atribuídos a tipos histológicos reconhecíveis, uma grande parte dos tumores não se assemelha a qualquer linhagem mesenquimatosa conhecida. Este grupo inclui exemplos com cariótipos simples ou complexos; um de cada tipo é descrito a seguir.

Sarcoma Sinovial

O *sarcoma sinovial* foi assim denominado porque os primeiros casos descritos surgiram em tecidos moles próximos da articulação do joelho e uma relação morfológica com a sinóvia foi postulada. No entanto, esse nome é um equívoco, uma vez que estes tumores podem se apresentar em locais que não possuem membrana sinovial e suas características morfológicas são inconsistentes com a origem em sinoviócitos. Os sarcomas sinoviais representam aproximadamente 10% de todos os sarcomas de tecidos moles. A maioria ocorre em pessoas de 20 a 40 anos de idade. Os pacientes geralmente apresentam uma massa profunda que está presente há vários anos. A maioria dos sarcomas sinoviais exibe uma translocação cromossômica característica t(x;18)(p11;q11), que produz genes de fusão compostos por porções do gene *SS18* e um dos três genes *SSX*, que codificam fatores de transcrição quiméricos os quais, por sua vez, interferem no controle do ciclo celular.

Morfologia

Os sarcomas sinoviais são microscopicamente monofásicos ou bifásicos. O sarcoma sinovial monofásico é composto por células uniformes, fusiformes, com citoplasma escasso e cromatina densa crescendo em fascículos curtos e sobreposotos. O tipo bifásico apresenta estruturas semelhantes a glândulas, constituídas por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células epitelioides de formato cuboidal a colunar, além do componente de células fusiformes mencionado anteriormente (Fig. 21.49). A imuno-histoquímica é útil na identificação desses tumores, uma vez que as células tumorais, especialmente no tipo bifásico, são positivas para antígenos epiteliais (p. ex., queratinas), diferenciando-os de muitos outros sarcomas.

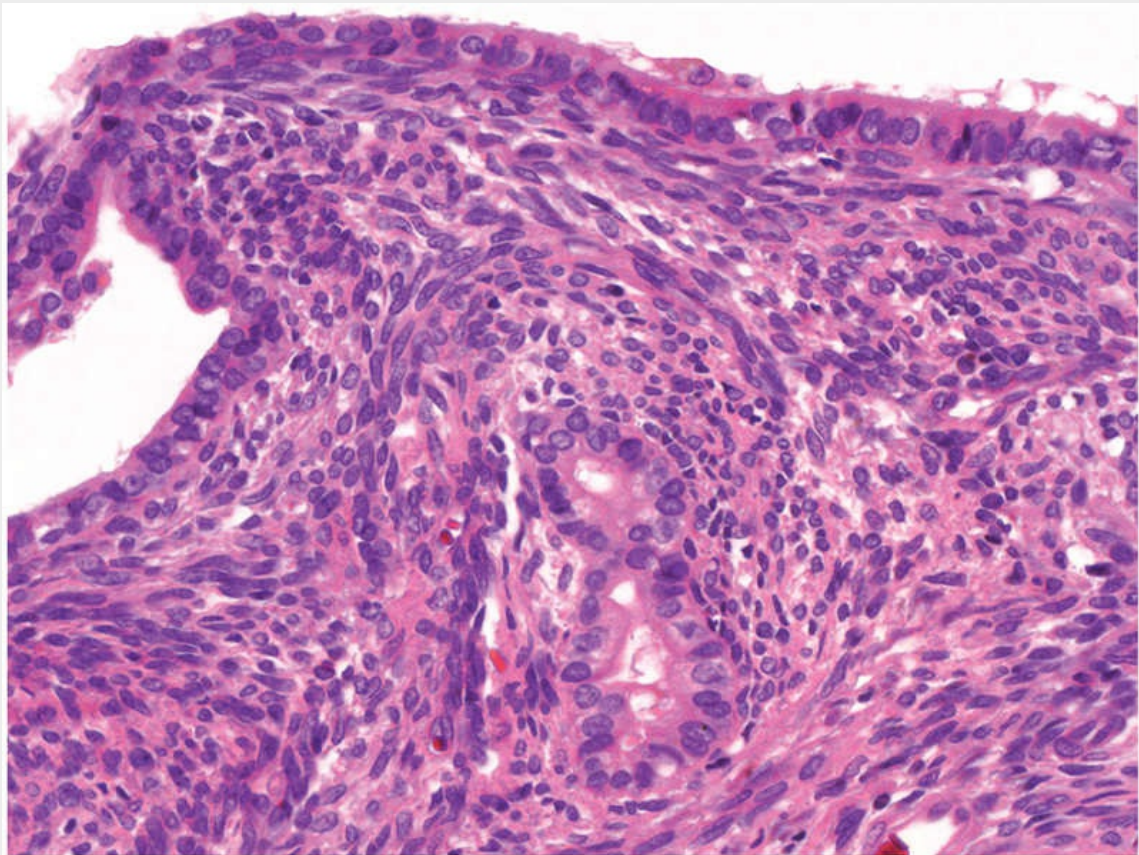



FIGURA 21.49 Sarcoma sinovial exibindo uma aparência histológica bifásica clássica, composto de células fusiformes e de estruturas semelhantes a glândulas.

Os sarcomas sinoviais são tratados de forma agressiva, com cirurgia conservadora do membro e muitas vezes quimioterapia. A sobrevida em 5 anos varia de 25% a 62%, relacionada com o estadiamento e a idade do paciente. Os locais comuns de metástases são o pulmão e,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

raramente, os linfonodos regionais.

Sarcoma Pleomórfico Indiferenciado

O *sarcoma pleomórfico indiferenciado* (SPI) inclui os tumores mesenquimais malignos com células pleomórficas de alto grau que não podem ser classificados em outra categoria por meio da combinação de características histomorfológicas, imunofenotípicas, ultraestruturais e genéticas. A maioria surge nos tecidos moles profundos dos membros, especialmente na coxa da perna de adultos de meia idade ou mais velhos. O diagnóstico de *histiocitoma fibroso maligno* (HFM), às vezes utilizado como sinônimo do SPI, não é mais utilizado porque (1) a categoria incluiu tanto os tumores indiferenciados quanto outros que foram reclassificados por meio de testes imuno-histoquímicos e genéticos e (2) não existe consenso acerca da definição morfológica da linhagem fibro-histiocítica. A maioria dos tumores é aneuploide com várias alterações cromossômicas estruturais e numéricas.

Morfologia

Os SPIs geralmente são massas grandes carnosas, de coloração branco-acinzentada, que podem crescer bastante (10-20 cm) dependendo da sua localização anatômica. A necrose e a hemorragia são comuns. Microscopicamente, representam algumas das neoplasias malignas mais pleomórficas encontradas. Os SPIs consistem em camadas de células poligonais a fusiformes, grandes, anaplásicas, com núcleos hipercromáticos irregulares, às vezes bizarros (Fig. 21.50). As figuras de mitose, incluindo as formas assimétricas atípicas, são abundantes, assim como a necrose. Por definição, as células tumorais não possuem diferenciação de acordo com as linhagens celulares reconhecidas nem defeitos genéticos característicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

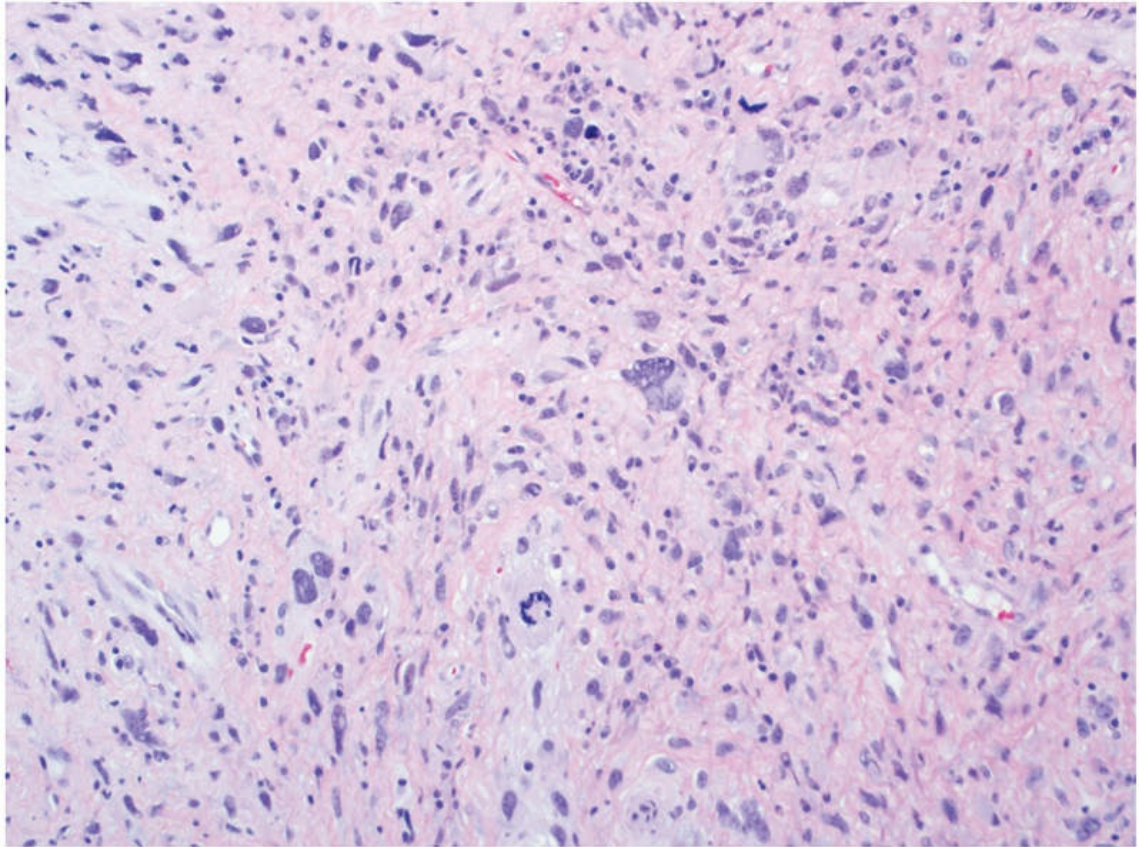



FIGURA 21.50 Sarcoma pleomórfico indiferenciado exibindo células anaplásicas fusiformes a poligonais.

Os SPIs consistem em neoplasias malignas agressivas que são tratadas com cirurgia e quimioterapia adjuvante e/ou radiação. O prognóstico é geralmente ruim, com metástases em 30% a 50% dos casos.

Resumo

Tumores de tecidos moles

- A categoria de neoplasias de tecidos moles descreve tumores que surgem de tecidos não epiteliais, excluindo-se o esqueleto, as articulações, o sistema nervoso central e os tecidos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hematopoiético e linfoide. Um sarcoma é um tumor mesenquimal maligno.

- Embora todos os tumores de tecidos moles provavelmente se originem de células-tronco mesenquimais pluripotentes, em vez de células maduras, estes tumores podem ser classificados como:
    - Tumores que se assemelham a um tecido mesenquimal maduro (p. ex., tecido adiposo). Estes podem ainda ser subdivididos em formas benignas e malignas.
    - Tumores compostos de células para as quais não existe um equivalente normal (p. ex., sarcoma sinovial, SPI).
- Os sarcomas com cariótipos simples demonstram anormalidades cromossômicas e moleculares reproduzíveis, as quais contribuem para a sua patogenia e são suficientemente específicas para uso diagnóstico.
- A maioria dos sarcomas em adultos possuem cariótipos complexos, tendem a ser pleomórficos e são geneticamente heterogêneos, com um prognóstico ruim.

Agradecimento

Agradecemos ao Dr. Andrew Rosenberg pela excelente contribuição nas edições anteriores deste capítulo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Estrutura Básica e Biologia do Osso

Kogianni G, Noble BS. The biology of osteocytes. *Curr Osteoporos Rep*. 2007;5:81–86. [Uma boa revisão da base molecular da remodelação óssea.]

Olsen BR, Reginato AM, Wang W. Bone development. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:191–220. [Uma atualização da base molecular e genética do desenvolvimento esquelético dos vertebrados.]

Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med*. 2007;13:791–801. [Excelente revisão da genética e fisiopatologia das doenças esqueléticas.]

Displasias Esqueléticas

Askmyr MK, Fasth A, Richter J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol*. 2008;140:597–609. [Um bom resumo das opções de tratamento para a osteoporose incluindo a terapia gênica.]

Krakow D, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Genet Med*. 2010;12:327–341. [Um resumo abrangente das displasias com uma tabela compilada muito útil.]

Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, et al. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet*. 2010;53:1–5. [Uma visão geral da classificação atual da osteogênese imperfeita baseada nos achados clínicos e moleculares.]

Osteoporose

Mosekilde L. Mechanisms of age-related bone loss. *Novartis Found Symp*. 2001;235:150–166: discussion 66-71. [Boa revisão da relação entre remodelação óssea e osteoporose.]

Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med*. 2008;358:2355–2365. [Artigo pioneiro que elucida as vias moleculares subjacentes à osteoporose.]

Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest*. 2006;116:1186–1194. [Excelente revisão da compreensão atual da relação entre o estrogênio e a osteoporose.]

Hiperparatireoidismo

Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:41–50. [Um bom resumo dos efeitos do hormônio paratireóideo no metabolismo do cálcio e dos ossos.]

Doença de Paget

Roodman GD, Windle JJ. Paget disease of bone. *J Clin Invest*. 2005;115:200–208. [Um resumo conciso e bem ilustrado da manifestação clínico-patológica da doença de Paget.]

Singer FR. The etiology of Paget's Disease of bone: viral and genetic interactions. *Cell Metab*. 2011;13:5–6. [Muito boa revisão sobre as vias viral e genética da doença de Paget.]

Osteonecrose

Seamon J, Keller T, et al. The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis*. 2012:

******ebook converter DEMO Watermarks*******

601763. [Resume as recentes descobertas em relação à fisiopatologia da osteonecrose da cabeça femoral.]

Osteossarcoma

Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol*. 2006;125:555–581. [A atualização mais recente sobre a classificação do osteossarcoma.]

Wagner ER, Luther G, Zhu G, et al. Defective osteogenic differentiation in the development of osteosarcoma. *Sarcoma*. 2011;2011:325238. [Discute a relação molecular entre o desenvolvimento normal dos osteoblastos e a patogenia do osteossarcoma.]

Tumores Congênitos

Bovee JV, Hogendoorn PC, Wunder JS, et al. Cartilage tumours and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:481–488. [Uma boa revisão das anormalidades genéticas conhecidas desses tumores.]

Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P, et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet*. 2011;43:1256–1261. [Artigo original que identifica as mutações no IDH em tumores de cartilagem herdados.]

Wuyts W, Van Hul W. Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes. *Hum Mutat*. 2000;15:220–227. [Discussão sobre a base genética da síndrome do osteocondroma múltiplo.]

Sarcoma de Ewing

Erkizan HV, Uversky VN, Toretsky JA. Oncogenic partnerships: EWSFLI1 protein interactions initiate key pathways of Ewing's sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2010;16:4077–4083. [Excelente resumo dos efeitos moleculares da proteína de fusão EWS-FLI1 encontrada no sarcoma de Ewing.]

Tumor de Célula Gigante do Osso

Robinson D, Einhorn TA. Giant cell tumor of bone: a unique paradigm of stromal-hematopoietic cellular interactions. *J Cell Biochem*. 1994;55:300–303. [Boa discussão sobre os mecanismos moleculares subjacentes ao tumor de células gigantes e as resoluções consequentes quanto à remodelação óssea normal.]

Cisto Ósseo Aneurismático

Oliveira AM, Chou MM. The TRE17/USP6 oncogene: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012;4:321–334. [Excelente revisão do rearranjo clonal do gene USP6 em vários tumores mesenquimatosos autolimitados.]

Displasia Fibrosa

Riminucci M, Robey PG, Saggio I, et al. Skeletal progenitors and the GNAS gene: fi brous dysplasia of bone read through stem cells. *J Mol Endocrinol*. 2010;45:355–364. [Excelente discussão sobre como uma mutação pode afetar as células progenitoras esqueléticas e causar a manifestação clínica da displasia fibrosa.]

Osteoartrite

Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192:230–237. [Uma apresentação sucinta e reflexiva

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do papel das estruturas articulares no desenvolvimento da osteoartrite.]

Valdes AM, Spector TD. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:23–32. [Revisão útil dos estudos de associação do genoma que apontaram possíveis genes predisponentes à osteoartrite.]

Artrite Reumatoide

Deane KD, El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:212–228. [Uma atualização recente e bem ilustrada da patogenia de AR e SLE.]

Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2011;376:1094–1108. [Revisão da patogenia e do tratamento da doença.]

van Heemst J, Jansen DT, et al. Crossreactivity to vinculin and microbes provides a molecular basis for HLA-based protection against rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2015;6:6681. [Descreve a relação entre auto-imunidade, alelos do HLA e microrganismos.]

Doença de Lyme

Iliopoulou BP, Huber BT. Infectious arthritis and immune dysregulation: lessons from Lyme disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:451–455. [Visão recente dos mecanismos imunes subjacentes à artrite de Lyme.]

Marques A. Chronic Lyme disease: a review. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22:341–360. [Revisão aprofundada da Doença de Lyme.]

Gota e Pseudogota

Rosenthal AK. Update in calcium deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:158–162. [Revisão recente e sucinta da artrite induzida por cristais.]

VanItallie TB. Gout: epitome of painful arthritis. *Metabolism*. 2010;59(Suppl 1):S32–S36. [Excelente resumo das recentes descobertas da biologia celular e molecular subjacente à gota.]

Tumor Tenossinovial de Células Gigantes

Moller E, Mandahl N, Mertens F, et al. Molecular identifi cation of COL6A3-CSF1 fusion transcripts in tenosynovial giant cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47:21–25. [Artigo original que identifica o rearranjo cromossômico clonal no tumor tenossinovial de células gigantes]

Sarcomas de Tecido Mole

Antonescu CR, Dal Cin P. Promiscuous genes involved in recurrent chromosomal translocations in soft tissue tumours. *Pathology*. 2014;46:105–112. [Excelente revisão da especificidade (ou falta) de defeitos genéticos em tumores de tecidos moles.]

Fletcher CD, Gustafson P, Rydholm A, et al. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification. *J Clin Oncol*. 2001;19:3045–3050. [Artigo original que reavalia o diagnóstico de histiocitoma fibroso maligno (HFM) permitindo assim uma classificação mais específica.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Nervos Periféricos e Músculos

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os nervos periféricos e os músculos esqueléticos permitem o movimento proposital e fornecem ao cérebro informações sensoriais sobre o nosso ambiente. A distribuição anatômica das lesões e seus sinais e sintomas associados são úteis na classificação das doenças neuromusculares. A discussão a seguir sobre os distúrbios neuromusculares é organizada ao longo das linhas anatômicas e descreve o sistema neuromuscular de proximal para distal, discutindo distúrbios dos nervos periféricos, das junções neuromusculares e do músculo esquelético.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Distúrbios dos nervos periféricos

Os dois principais elementos funcionais dos nervos periféricos são os prolongamentos axonais e suas bainhas de mielina, que são formadas pelas células de Schwann. O diâmetro dos axônios e a espessura da mielina estão correlacionados entre si e com a velocidade de condução. Essas características são usadas para distinguir os diferentes tipos de axônios, que medeiam modalidades sensitivas distintas e a função motora. O toque leve, por exemplo, é transmitido por axônios de grande diâmetro e densamente mielinizados com velocidades de condução rápidas, enquanto a sensação de temperatura é transmitida por axônios delicados, não mielinizados. No caso dos axônios mielinizados, uma célula de Schwann forma e mantém exatamente um segmento de mielina, ou internodo, ao longo de um único axônio (Fig. 22.1A). Os internodos adjacentes são separados pelos nodos de Ranvier ao longo dos quais ocorre a condução saltatória. Qualquer nervo contém axônios de diferentes tamanhos e axônios com funções diferentes. Eles estão dispostos em fascículos que são envolvidos (embainhados) por uma camada de células perineurais. As células perineurais formam uma barreira entre o endoneuro no interior do fascículo e o epineuro no exterior.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

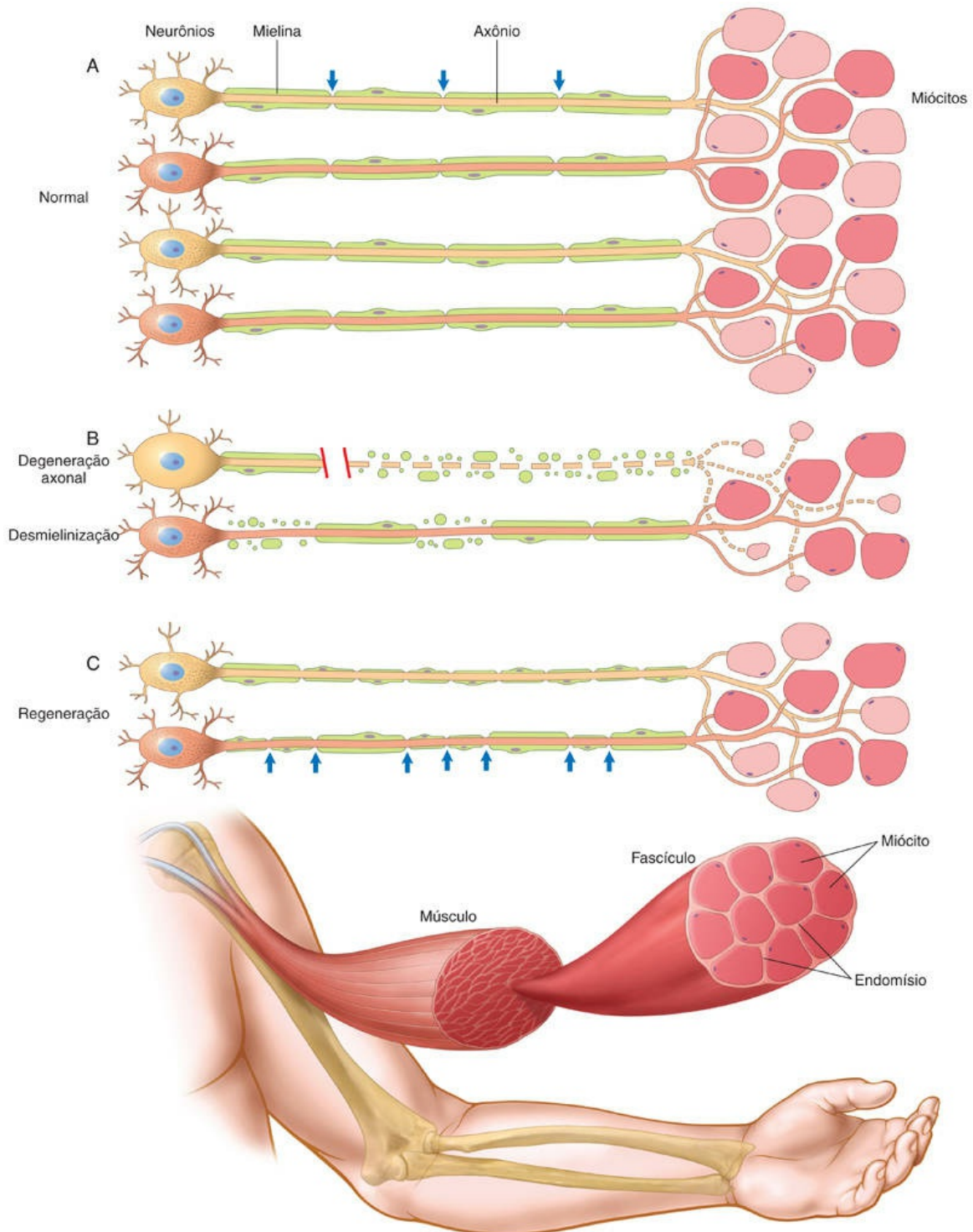



FIGURA 22.1 Padrões de lesões aos nervos periféricos. (A) Em unidades motoras normais, as fibras musculares do tipo I e do tipo II estão organizadas em uma distribuição do tipo "tabuleiro de damas". Os internodos, separados pelos nodos de Ranvier (*setas*) ao longo dos axônios motores apresentam espessura e comprimento uniformes. (B) Uma lesão axonal aguda (*no axônio superior*) resulta em degeneração da porção distal do axônio e sua bainha de mielina associada, com

******ebook converter DEMO Watermarks*******

atrofia das fibras musculares denervadas. Em contraste, uma doença desmielinizante aguda (*no axônio inferior*) produz degeneração segmentar aleatória de internodos de mielina individuais, enquanto preserva o axônio. (C) A regeneração dos axônios após a lesão (no axônio superior) permite que as conexões com as fibras musculares se reorganizem. O axônio regenerado é mielinizado através de células de Schwann em proliferação, mas os novos internodos são mais curtos e as bainhas de mielina são mais delgadas do que as originais. (Nodes Ranvier estão marcados pelas *setas*; compare com painel A.) A remissão da doença desmielinizante (no axônio inferior) permite que a remielinização ocorra, mas os novos internodos também são mais curtos e apresentam bainhas de mielina mais delgadas do que internodos normais não lesados adjacentes.

Padrões de Lesão dos Nervos Periféricos

As neuropatias periféricas muitas vezes são subclassificadas como axonais ou desmielinizantes, embora muitas doenças exibam características misturadas. **As neuropatias axonais são causadas por insultos que lesionam diretamente o axônio**. A porção distal inteira de um axônio afetado degenera. A degeneração axonal está associada à perda secundária de mielina (Fig. 22.1B). O termo *degeneração Walleriana* é emprestado de estudos experimentais envolvendo a transecção de nervos para descrever alterações análogas observadas em neuropatias axonais. A regeneração ocorre através de um novo crescimento axonal e subsequente remielinização da região distal do axônio (Fig. 22.1C). A característica morfológica das neuropatias axonais é uma diminuição na densidade dos axônios, o que, nos estudos eletrofisiológicos, se correlaciona com a diminuição na intensidade do sinal ou amplitude dos impulsos nervosos.

As neuropatias desmielinizantes são caracterizadas por danos às células de Schwann ou à mielina com relativa preservação axonal, resultando em velocidades de condução nervosa anormalmente lentas, mas com amplitude preservada. A desmielinização ocorre tipicamente de forma descontínua, afetando internodos individuais ao longo do comprimento de um axônio em uma distribuição aleatória. Esse processo é denominado *desmielinização segmentar* (Fig. 22.1B). Morfologicamente, as neuropatias desmielinizantes mostram

******ebook converter DEMO Watermarks*******

densidade relativamente normal de axônios e características de desmielinização segmentar e reparo. Isso é reconhecido pela presença de axônios com bainhas de mielina anormalmente delgadas e internodos curtos (Fig. 22.1C). A natureza descontínua do dano aos internodos é mais bem visualizada no exame de uma série de internodos, ao longo de axônios individuais, em preparações com fibras dissociadas (Fig. 22.2A).

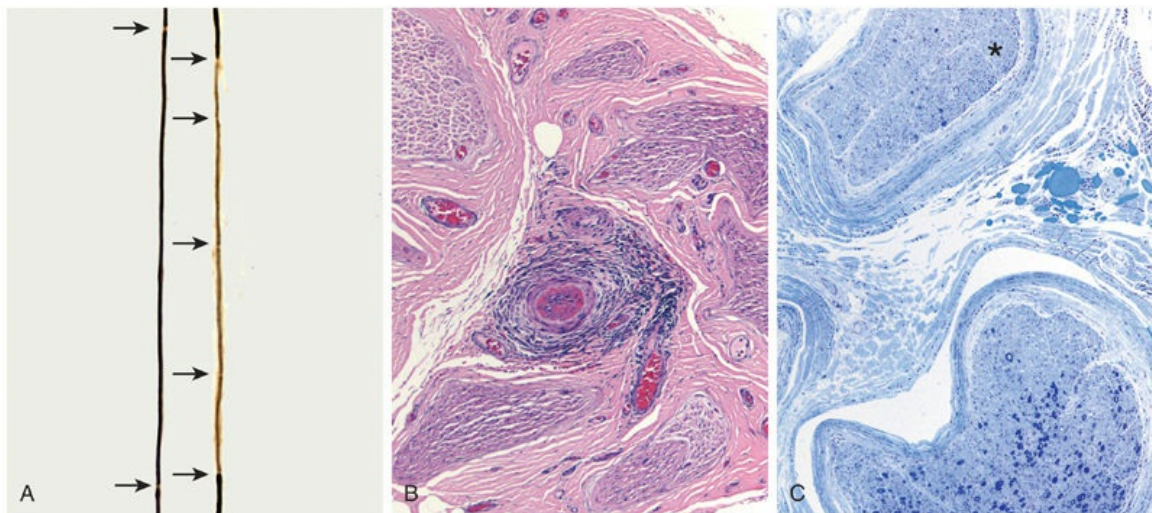



FIGURA 22.2 Alterações patológicas nas neuropatias periféricas. (A) Regeneração após desmielinização segmentar. Preparações com fibras dissociadas (*teased fiber*) permitem o exame de axônios individuais dos nervos periféricos. Um axônio normal (*à esquerda*) apresenta um internodo longo, composto por mielina escura e de espessura uniforme, que é interrompido pelos nodos de Ranvier (*setas*; compare com Fig. 22.1A). Espera-se que todos os internodos ao longo do axônio apresentem tamanhos e espessuras similares. O axônio à direita, em contraste, apresenta um segmento compreendido por uma série de internodos com mielina delgada interrompidos, em ambas as extremidades, por internodos de mielina normal mais espessa (as *setas* marcam os nodos de Ranvier, comparando com a Fig. 22.1C). (B-C) Neuropatia vasculítica. (B) O tecido conjuntivo perineural contém um infiltrado inflamatório em torno de pequenos vasos sanguíneos e vasos obliterados. (C) Uma coloração especial que identifica os axônios mielinizados de tom azul-escuro mostra que o fascículo nervoso, na porção superior deste campo (*asterisco*), perdeu quase todos os seus grandes axônios mielinizados, em contraste com o outro fascículo exibido. Essa variação interfascicular na densidade axonal é frequentemente observada nas neuropatias resultantes de lesão vascular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As neuropatias periféricas exibem vários padrões anatômicos.

- As *polineuropatias* geralmente afetam os nervos periféricos de forma simétrica e dependente do comprimento. A perda axonal é tipicamente mais pronunciada nos segmentos distais dos nervos mais longos. Os pacientes comumente apresentam perda de sensação e parestesias que começam nos dedos dos pés e se espalham para cima. Quando as alterações sensoriais atingem o nível dos joelhos, as mãos também são afetadas, o que resulta em uma imagem descrita como distribuição de "meia-e-luva". Este padrão é frequentemente encontrado nas lesões tóxicas e metabólicas.
- A *mononeurite múltipla*, na qual o dano afeta aleatoriamente os nervos individuais, resultando, por exemplo, em paralisia do nervo radial direito e queda do punho e, em outro momento, queda do pé esquerdo. A mononeurite múltipla muitas vezes é causada por vasculite.
- Uma *mononeuropatia* simples envolve apenas um único nervo e, mais comumente, é o resultado de uma lesão traumática, aprisionamento (p. ex., síndrome do túnel do carpo) ou certas infecções, como a doença de Lyme.

Distúrbios Associados à Lesão dos Nervos Periféricos

Muitas doenças diferentes podem estar associadas a uma neuropatia periférica (Tabela 22.1). Discutiremos a seguir, com alguns detalhes, entidades selecionadas que são prototípicas para um tipo específico de polineuropatia ou são particularmente comuns.

Tabela 22.1

Neuropatias Periféricas

Categoria Etiológica	Doenças/Agentes Causadores
Nutricionais e metabólicas	Diabetes melito Uremia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

	Deficiências vitamínicas – tiamina, vitamina B_6, vitamina B_{12}
Tóxicas	Substâncias, incluindo vimblastina, vincristina, paclitaxel, colchicina e isoniazida Outras toxinas – álcool, chumbo, alumínio, arsênio, mercúrio, acrilamida
Vasculopáticas	Vasculite Amiloidose
Inflamatórias	Doenças autoimunes Síndrome de Guillain-Barré Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC)
Infecções	Herpes-zóster Hanseníase Infecção por HIV Doença de Lyme
Hereditárias	Neuropatia de Charcot-Marie-Tooth hereditária, tipo 1, tipo 2 e ligada ao X Neuropatia hereditária com suscetibilidade à paralisia por pressão
Outras	Doenças paraneoplásicas, algumas leucodistrofias

Síndrome de Guillain-Barré

A síndrome de Guillain-Barré é uma doença desmielinizante aguda rapidamente progressiva que afeta os axônios motores e que resulta em fraqueza ascendente, a qual pode levar à morte a partir da insuficiência dos músculos respiratórios ao longo de um período de apenas poucos dias a partir do início dos sintomas. É uma das doenças mais comuns do sistema nervoso periférico com riscos de vida. A síndrome de Guillain-Barré parece ser desencadeada por uma infecção ou vacina que rompe a autotolerância, levando assim a uma resposta autoimune. Os agentes infecciosos associados incluem *Campylobacter jejuni*, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, mais recentemente, o vírus Zika. A lesão é mais extensa nas raízes nervosas e nos segmentos proximais do nervo e está associada a infiltrados de células mononucleares ricos em macrófagos. Acredita-se que tanto as respostas imunes humorais como as celulares desempenhem papel no processo da doença. Os tratamentos incluem plasmaférese (para remover os anticorpos ofensivos), infusões de imunoglobulina intravenosa (que suprimem respostas imunes através de mecanismos pouco claros) e cuidados de suporte, tais como suporte ventilatório. Os pacientes que sobrevivem à fase aguda inicial da doença geralmente se recuperam com o passar do tempo.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica (PDIC)

A PDIC é a neuropatia periférica inflamatória adquirida crônica mais comum, caracterizada por polineuropatia sensitiva mista e simétrica, que persiste por 2 meses ou mais. Tanto as alterações motoras como as sensitivas são comuns, tais como fraqueza, dificuldade em andar, dormência, dor ou sensações de formigamento. Assim como a síndrome de Guillain-Barré, a PDIC é imunomediada. Por outro lado, segue uma evolução crônica, recorrente-remitente ou progressiva. Ocorre com maior frequência em pacientes com outras doenças imunológicas, como lúpus eritematoso sistêmico e infecção pelo HIV. Os nervos periféricos mostram segmentos de desmielinização e remielinização (Fig. 22.2A). Em casos de longa duração, a ativação e a proliferação repetidas de células de Schwann em episódios de regeneração resultam na disposição concêntrica de múltiplas células de Schwann em torno de axônios individuais, produzindo estruturas em multicamadas comparadas aos "bulbos de uma cebola". O tratamento inclui plasmaférese e administração de agentes imunossupressores. Alguns pacientes se recuperam completamente, mas, mais frequentemente, episódios recorrentes de doença sintomática levam à perda permanente da função nervosa.

Neuropatia Periférica Diabética

O diabetes é a causa mais comum de neuropatia periférica, que geralmente se desenvolvem na doença de longa duração. Neuropatias diabéticas incluem várias formas que podem ocorrer isoladamente ou em conjunto.

- A *neuropatia autônoma* é caracterizada por alterações na função intestinal, vesical, cardíaca ou sexual.
- A *radiculopatia lombossacral* geralmente se manifesta com dor assimétrica que pode progredir para fraqueza dos membros inferiores e atrofia muscular.
- A *polineuropatia sensitivo-motora simétrica distal* é a forma mais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

comum de neuropatia diabética. Os axônios sensitivos são mais gravemente afetados que os axônios motores, resultando em uma apresentação clínica dominada por parestesias e dormência. Esta forma de polineuropatia diabética resulta da degeneração dependente do comprimento dos nervos periféricos, e não se enquadra perfeitamente na categoria axonal ou desmielinizante. Em vez disso, muitas vezes, apresenta características de ambas. A patogenia da neuropatia diabética é complexa; acúmulo de produtos finais de glicosilação avançada resultantes de hiperglicemia, níveis aumentados de espécies reativas de oxigênio, alterações microvasculares e alterações no metabolismo axonal estão envolvidos. Um controle glicêmico estrito é a melhor forma de tratamento.

Formas Tóxicas, Vasculíticas e Herdadas de Neuropatia Periférica

Existem diversas outras causas de neuropatia periférica (Tabela 22.1), e algumas delas merecem uma breve discussão.

- *Substâncias e toxinas ambientais* que interferem no transporte axonal ou função citoesquelética muitas vezes produzem neuropatias periféricas. Os axônios mais longos são mais suscetíveis, portanto, os sintomas aparecem primeiro e são mais pronunciados nas extremidades distais.
- Os nervos periféricos são danificados sob muitas formas diferentes de *vasculite sistêmica* (Fig. 22.2B) (Cap. 10), incluindo a poliarterite nodosa, a síndrome de Churg-Strauss e a poliangeíte com granulomatose. De forma geral, a lesão do nervo periférico é observada em cerca de um terço de todos os pacientes com vasculite no momento da apresentação. O quadro clínico mais comum é o da *mononeurite múltipla* com sensação mista de dor assimétrica e neuropatia periférica sensorial e motora. O envolvimento parcial também é aparente microscopicamente, uma vez que os nervos simples

******ebook converter DEMO Watermarks*******

podem apresentar considerável variação interfascicular no grau da lesão axonal (Fig. 22.2C).

- As *doenças hereditárias dos nervos periféricos* constituem um grupo heterogêneo, mas relativamente comum, de distúrbios, com uma prevalência de 1 a 4 em 10 mil. Podem ser desmielinizantes ou axonais. Muitas destas disfunções manifestam-se na idade adulta e apresentam evolução lenta e progressiva que pode imitar a das polineuropatias adquiridas. As causas mais comuns são mutações nos genes que codificam proteínas associadas à mielina.

Resumo

Neuropatias Periféricas

- Neuropatias periféricas podem resultar em fraqueza e/ou déficits sensitivos em padrões descritos como polineuropatia, mononeurite múltipla e mononeuropatia.
- As neuropatias periféricas axonais e desmielinizantes podem ser diferenciadas com base em características clínicas e patológicas. Alguns distúrbios estão associados a um padrão misto de lesão.
- Diabetes é a causa mais comum de neuropatia periférica.
- A síndrome de Guillain-Barré e a polineuropatia desmielinizante idiopática crônica são doenças desmielinizantes imunomediadas que apresentam evolução aguda e crônica, respectivamente.
- Doenças metabólicas, fármacos/drogas, toxinas, doenças do tecido conjuntivo, vasculites e infecções podem resultar em neuropatia periférica.
- Várias mutações causam neuropatia periférica. Muitas destas são doenças de início no adulto que podem imitar as adquiridas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Distúrbios da junção neuromuscular

A junção neuromuscular é uma estrutura especializada complexa localizada na interface dos axônios do nervo motor e músculo esquelético que serve para controlar a contração muscular. Nesse local, as extremidades distais dos nervos motores periféricos se ramificam em pequenos processos que terminam em botões sinápticos bulbosos. Os impulsos nervosos despolarizam a membrana pré-sináptica, estimulando o influxo de cálcio e a liberação de acetilcolina na fenda sináptica. A acetilcolina se difunde através da fenda sináptica para se ligar ao seu receptor na membrana pós-sináptica, levando à despolarização da fibra muscular e contração através de acoplamento eletromecânico. Muitas vezes, os distúrbios da junção neuromuscular produzem anormalidades funcionais na ausência de alterações significativas na morfologia além das alterações ultraestruturais. Consideremos nesta seção algumas das doenças mais comuns ou patogenicamente interessantes que interrompem a transmissão de sinais através da junção neuromuscular.

Miastenia Grave

A miastenia grave é uma doença autoimune com fraqueza muscular flutuante causada por autoanticorpos que têm como alvo a junção neuromuscular. O alvo antigênico mais comum é o receptor de acetilcolina pós-sináptico (AChR). Outros anticorpos patogênicos reconhecem a cinase muscular-específica (MuSK) (os anticorpos reconhecem o receptor tirosina cinase específico de músculos) e a proteína-4 relacionada com o receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP4). Tais anticorpos causam perda de receptores e danos à estrutura das junções. A doença apresenta incidência de aproximadamente 2 em 100 mil pessoas. Os casos mediados por Anti-AChR têm distribuição de idade bimodal com características clínicas um tanto distintas. O início precoce antes dos 50 anos de idade é mais comum em mulheres e frequentemente está associado ao aumento do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

timo devido à presença de folículos de células B e centros germinativos (hiperplasia folicular tímica). Os casos de início tardio exibem distribuição de gênero mais equilibrada e estão associados ao timoma (Cap. 12), uma neoplasia derivada do epitélio tímico. Acredita-se que ambas as lesões tímicas perturbem a tolerância aos autoantígenos, predispondo à geração de células T e B autorreativas.

Clinicamente, a miastenia grave manifesta-se frequentemente com ptose (pálpebras caídas) ou *diplopia* (visão dupla) por causa da fraqueza dos músculos extraoculares. Este padrão de fraqueza é distintamente diferente do exibido na maioria das doenças miopáticas primárias, nas quais existe uma relativa preservação de músculos faciais e extraoculares. A gravidade da fraqueza costuma ocorrer rapidamente, às vezes ao longo de períodos de alguns minutos. Caracteristicamente, o uso repetitivo dos músculos torna a fraqueza mais grave, enquanto a administração de inibidores da colinesterase melhora a força, características que são úteis para o diagnóstico. Os tratamentos eficazes incluem inibidores da colinesterase, imunossupressão, plasmaférese e (em pacientes com lesões tímicas) timectomia. Essas intervenções melhoram a taxa de sobrevivência de 5 anos em mais de 95%.

Síndrome de Lambert-Eaton

A síndrome de Lambert-Eaton é causada por autoanticorpos que inibem a função dos canais de cálcio pré-sinápticos, o que reduz a liberação de acetilcolina na fenda sináptica. Pacientes com síndrome de Lambert-Eaton experimentam melhora na fraqueza com a estimulação repetitiva, ao contrário daqueles que sofrem de miastenia grave (miastenia *gravis*). A estimulação repetitiva serve para acumular cálcio intracelular para facilitar a liberação da acetilcolina. *A síndrome de Lambert-Eaton muitas vezes surge como uma doença paraneoplásica,* particularmente em pacientes com carcinoma de pulmão de pequenas células. Os inibidores da colinesterase não são eficazes, e o tratamento é, portanto, direcionado para a redução do título de anticorpos causais, seja por meio de plasmaférese ou por imunossupressão. O prognóstico é pior do que o da miastenia grave devido à frequente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

coexistência de uma doença maligna subjacente.

Distúrbios Diversos da Junção Neuromuscular

Vários outros distúrbios da junção neuromuscular merecem breve menção.

- As *síndromes miastênicas congênitas* compreendem um grupo heterogêneo de doenças que resultam de mutações que interrompem a função de várias proteínas da junção neuromuscular. Dependendo da proteína afetada, os defeitos podem ocorrer no nível da liberação de acetilcolina (nível pré-sináptico), do transporte de acetilcolina através da fenda sináptica (nível sináptico) ou da responsividade do músculo esquelético (nível pós-sináptico). Assim, os pacientes podem apresentar sintomas semelhantes aos da síndrome de Lambert-Eaton ou da miastenia grave. Algumas formas respondem ao tratamento com inibidores da acetilcolinesterase.
- *Infecções por bactérias produtoras de exotoxinas* podem estar associadas a defeitos de transmissão neural e contração muscular. *Clostridium tetani* e *Clostridium botulinum* (Cap. 9) liberam neurotoxinas extremamente potentes que interferem na transmissão neuromuscular. A toxina do tétano (conhecida como tetanospasmina) bloqueia a ação de neurônios inibitórios, levando à liberação aumentada de acetilcolina e contração muscular sustentada e espasmo (tetania). A toxina botulínica, pelo contrário, inibe a liberação de acetilcolina, produzindo paralisia flácida. A toxina purificada (Botox®) é notavelmente estável após a injeção, um atributo que tem levado à sua utilização generalizada como um antídoto para rugas e para várias outras condições associadas à atividade muscular indesejada (p. ex., blefaroespasmo e estrabismo).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Doenças da Junção Neuromuscular

- Os distúrbios da junção neuromuscular se manifestam com fraqueza, que frequentemente afeta músculos faciais e extraoculares, e podem apresentar marcante variação na gravidade.
- Tanto a miastenia grave como a síndrome de Lambert-Eaton, as formas mais comuns, são imunomediadas, sendo causadas por anticorpos contra receptores de acetilcolina pós-sinápticos e contra canais de cálcio pré-sinápticos, respectivamente.
- A miastenia grave frequentemente está associada à hiperplasia tímica ou a um timoma. Na maioria dos casos, a síndrome de Lambert-Eaton é uma doença paraneoplásica; a associação mais forte é com o câncer de pulmão de pequenas células.
- Defeitos genéticos em proteínas da junção neuromuscular e toxinas bacterianas também podem causar distúrbios sintomáticos na transmissão neuromuscular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Distúrbios do músculo esquelético

Padrões de Lesão do Músculo Esquelético e Atrofia

O componente principal do sistema motor é a *unidade motora*, que é composta por um neurônio motor inferior juntamente com o axônio associado, suas junções neuromusculares e as fibras musculares esqueléticas que inerva. O músculo esquelético consiste em diferentes tipos de fibras tipicamente classificadas como fibras de contração lenta tipo I e de contração rápida tipo II (Tabela 22.2). O tipo de fibra depende da inervação. Todas as miofibras de uma unidade motora, portanto, compartilham o mesmo tipo de fibra. Em geral, as fibras de diferentes tipos são distribuídas em um padrão de "tabuleiro de dama" (Fig. 22.1A). Uma série de proteínas e complexos de proteínas é crucial para a estrutura única e a função dos músculos esqueléticos. Estas incluem proteínas que compõem os sarcômeros e o complexo glicoproteína-distrofina (Fig. 22.3), bem como enzimas que permitem que o músculo atenda aos requisitos metabólicos incomuns.

Tabela 22.2

Tipos de Fibras Musculares

	Tipo 1	**Tipo 2**
Ação	Força sustentada	Movimento rápido
Tipo de atividade	Exercício aeróbico	Exercício anaeróbico
Força produzida	Baixa	Alta
Resistência à fadiga	Alta	Baixa
Conteúdo lipídico	Alto	Baixo
Conteúdo de glicogênio	Baixo	Alto
Metabolismo energético	Capacidade glicolítica baixa, capacidade oxidativa alta	Capacidade glicolítica alta, capacidade oxidativa baixa
Densidade mitocondrial	Alta	Baixa
Gene da cadeia pesada da miosina expresso	*MYH7*	*MYH2, MYH4, MYH1*
Cor	Vermelha (conteúdo de mioglobina alto)	Vermelho pálido (conteúdo de mioglobina baixo)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

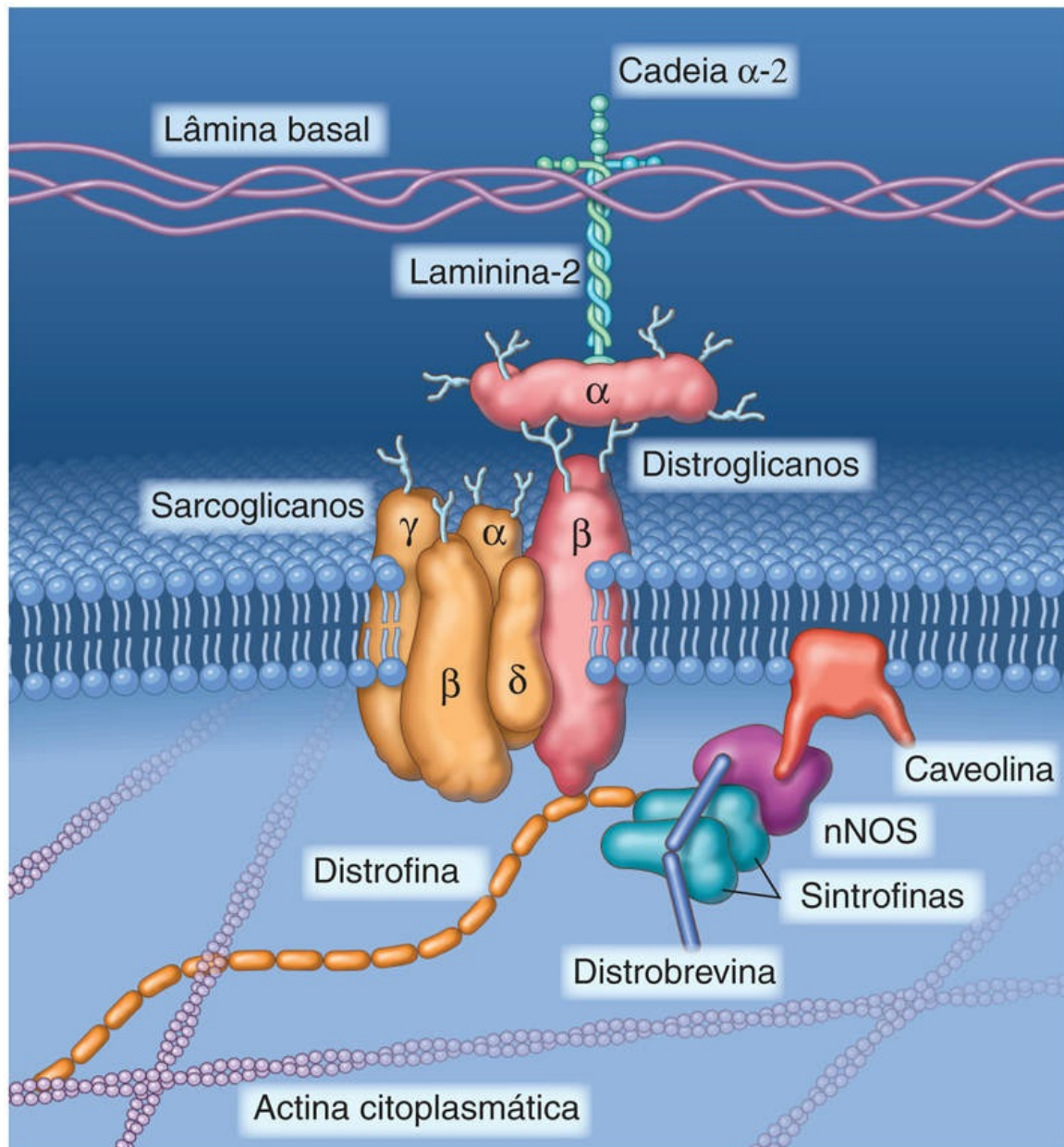



FIGURA 22.3 Complexo distrofina-glicoproteína (CDG). Esse complexo de glicoproteínas serve para acoplar a membrana plasmática (o sarcolema) às proteínas da matriz extracelular, como a laminina-2 e o citoesqueleto intracelular. Um conjunto especial de conexões é feito pela distrofina, uma proteína estrutural que simultaneamente se liga a várias outras proteínas *(scaffolding protein)*, assim, essa proteína estrutural une o citoesqueleto miofibrilar aos distroglicanos e sarcoglicanos transmembranares, e também liga os complexos de sinalização contendo distrobrevina, sintrofina, óxido nítrico sintetase neuronal (nNOS) e caveolina. Mutações na distrofina estão associadas às distrofias musculares de Duchenne e de Becker, ligadas ao cromossomo X; mutações na caveolina e nas proteínas sarcoglicanas estão associadas a distrofias musculares autossômicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

do tipo cinturas; e mutações na α2-laminina (merosina) estão associadas a uma forma de distrofia muscular congênita.

As doenças musculares primárias ou miopatias **devem ser distinguidas das alterações neuropáticas secundárias causadas por distúrbios que prejudicam a inervação muscular.** Ambas estão associadas a alteração da função muscular e morfologia, mas cada uma apresenta características distintas (Fig. 22.4). As condições miopáticas estão frequentemente associadas à necrose segmentar e à regeneração de fibras musculares individuais (Fig. 22.4B). Algumas miopatias também estão associadas a outras características morfológicas, como infiltrados inflamatórios ou inclusões intracelulares. O rompimento do músculo por fibrose endomisial e a substituição por tecido adiposo constitui um reflexo da cronicidade da doença que pode ocorrer tanto em condições miopáticas como em neuropáticas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

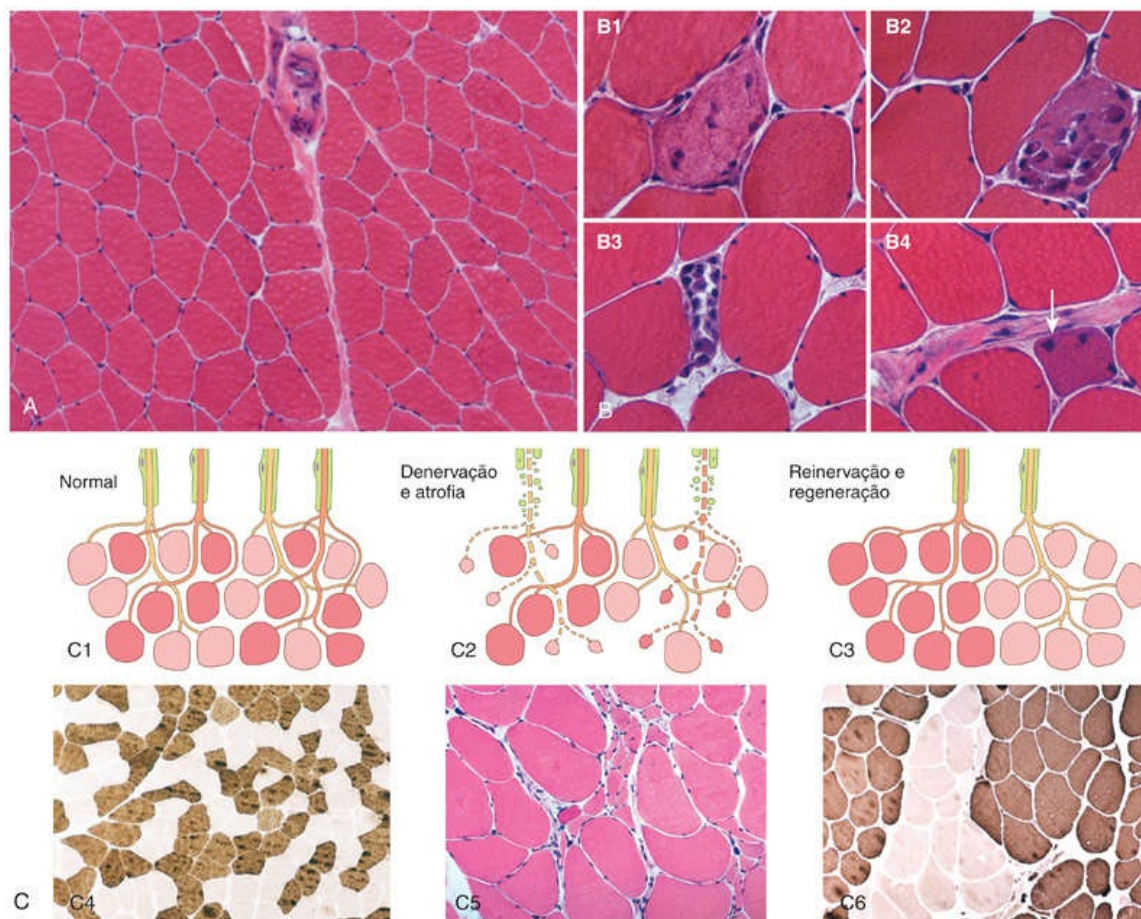



FIGURA 22.4 Padrões de lesões ao tecido muscular esquelético. (A) Músculo esquelético normal apresenta miofibras poligonais relativamente uniformes, com núcleos perifericamente posicionados e que se encontram intimamente compactadas em fascículos separados por um escasso tecido conjuntivo. Um septo interfascicular do perimísio contendo um vaso sanguíneo está presente (*no alto, ao centro*). (B) As doenças miopáticas frequentemente estão associadas a necrose segmentar e regeneração das fibras musculares individuais. As células necróticas (B1-B3) estão infiltradas por um número variável de células inflamatórias. As miofibras regenerativas (B4, *seta*) são caracterizadas pela basofilia citoplasmática e nucléolos aumentados (não visíveis nesse aumento). (C) Alterações neurogênicas. (C1) Esta é uma representação diagramática de quatro unidades motoras normais exibindo uma mistura de fibras com padrão tipo "tabuleiro de damas" coradas claras e escuras do tipo oposto. (C2) O dano aos axônios "inervadores" leva à perda do estímulo trófico e à atrofia das miofibras. (C3) A reinervação das miofibras pode resultar em uma troca no tipo de fibra e segregação de fibras do mesmo tipo. Conforme ilustrado aqui, a reinervação também está frequentemente associada a um aumento no tamanho da unidade motora, com mais miofibras inervadas por um axônio individualmente. (C4) O músculo normal apresenta uma distribuição de "tabuleiro de damas" de fibras tipo I (claras) e tipo II (escuras) nesta reação de ATPase (pH9.4),

******ebook converter DEMO Watermarks*******

correspondente aos achados em (A). (C5) O grupo de fibras atróficas, achatadas e ”anguladas” (*atrofia agrupada*) constitui um achado típico associado à interrupção da inervação. (C6) Com contínua denervação e reinervação, aparecem grandes grupos de fibras que compartilham o mesmo tipo de fibra *(agrupamento por tipo de fibra*).

Ambos os processos neuropáticos e miopáticos causam *atrofia da fibra muscular*. Contudo, certos distúrbios estão associados a padrões particulares de atrofia, como se segue:

- *Alterações neuropáticas*. A perda de inervação provoca atrofia das miofibras. As duas características morfológicas principais das alterações neurogênicas, *atrofia agrupada* e *agrupamento de tipos de fibra* (Fig. 22.4C) são o resultado de múltiplas rodadas de denervação e reinervação. A perda de um axônio ou de um neurônio motor inferior resulta na atrofia das miofibras que fazem parte desta unidade motora (Fig. 22.4C2). As miofibras atróficas podem ser reinervadas por ramos axonais das unidades motoras adjacentes, aumentando o tamanho dessas unidades motoras e retornando a entrada trófica para as miofibras atróficas (Fig. 22.4C3). Várias rodadas de denervação e reinervação resultam em um número cada vez menor de unidades motoras e de tamanho cada vez maior. Nesse cenário, a perda de inervação produzirá, portanto, grandes grupos de miofibras atróficas, *atrofia agrupada* (Fig. 22.4C5). Como o tipo de miofibra depende da unidade motora inervadora, as fibras envolvidas podem mudar de tipo I para tipo II e vice-versa. A presença de unidades motoras cada vez maiores altera a distribuição normal do padrão tipo “tabuleiro de damas”, produzindo grandes agrupamentos do mesmo tipo, *agrupamento de tipo de fibras* (Fig. 22.4C6).
- O *desuso prolongado dos músculos* de qualquer causa (p. ex., repouso prolongado de um doente, consolidação de um osso quebrado) pode causar atrofia muscular focal ou generalizada, que tende a afetar as fibras de tipo II mais do que as fibras de tipo I.
- A *exposição aos glicocorticoides*, exógena ou endógena (p. ex., na

******ebook converter DEMO Watermarks*******

síndrome de Cushing), também pode causar atrofia muscular. Músculos proximais e miofibras de tipo II são comumente afetados neste contexto.

Distúrbios Hereditários do Músculo Esquelético

Mutações herdadas são responsáveis por uma coleção diversificada de transtornos marcados por defeitos no músculo esquelético. Em alguns destes distúrbios, o músculo esquelético é o principal local da doença, enquanto, em outros, múltiplos órgãos estão envolvidos. Entre os outros órgãos envolvidos, o coração é particularmente importante porque o envolvimento cardíaco é comum e frequentemente um fator limitante de vida. Neste grupo estão incluídas os seguintes distúrbios musculares hereditários:

- *As distrofias musculares* estão associadas a lesão muscular progressiva em pacientes com função muscular normal ao nascer.
- *As distrofias musculares congênitas*, por outro lado, são doenças progressivas de início precoce. Algumas também estão associadas a malformações do sistema nervoso central.
- *As miopatias congênitas*, em geral, apresentam-se na infância com defeitos musculares que tendem a ser estáticos ou mesmo a melhorar com o tempo. Eles estão frequentemente associados a diferentes anormalidades estruturais do músculo.

A discussão sobre as distrofias musculares pode, à primeira vista, parecer confusa devido a diferentes sistemas de classificação e terminologias. Isso é reflexo da nossa evolução na compreensão destas doenças, a partir de uma descrição baseada no fenótipo e padrão de herança, para uma base de mutações genéticas subjacentes. Uma camada adicional de complexidade é decorrente do fato de que não há uma correspondência exata simples entre genótipos e fenótipos. Em vez disso, as mutações em vários genes diferentes podem, por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

exemplo, apresentar-se como distrofia muscular das cinturas, de característica autossômica recessiva, enquanto, inversamente, mutações diferentes em um único gene (como a distrofina) podem levar a fenótipos clínicos muito diferentes, como ilustrado pelos tipos de distrofia muscular de Duchenne e Becker.

Distrofinopatias: Distrofia Muscular de Duchenne e Becker

As distrofias musculares mais comuns são ligadas ao X e são causadas por mutações que interrompem a função de uma grande proteína estrutural chamada *distrofina*. Como resultado, estas doenças são chamadas *distrofinopatias. A distrofia muscular de Duchenne* (DMD) *e a distrofia muscular de Becker* (DMB) são as duas doenças mais importantes neste grupo. DMD apresenta incidência de cerca de 1 por 3.500 nascidos vivos do sexo masculino e segue um curso invariavelmente fatal. Torna-se clinicamente evidente na primeira infância e a maioria dos pacientes está inserida a uma cadeira de rodas na adolescência e morre em decorrência da sua doença no início da idade adulta. A distrofia muscular de Becker é menos comum e menos grave.

Morfologia

As alterações histológicas nos músculos esqueléticos afetados pela DMD e pela DMB são semelhantes, exceto pelo fato de que as alterações são mais discretas na DMB (Fig. 22.5). As características principais dessas e de outras distrofias musculares são a necrose e a regeneração progressivas das fibras musculares. A substituição progressiva do tecido muscular por fibrose e tecido adiposo é o resultado da degeneração que ultrapassa o reparo. Como resultado do constante reparo, os músculos tipicamente apresentam uma marcante variação no tamanho das miofibras e núcleos anormalmente posicionados internamente. Tanto a DMD como a DMB afetam os músculos cardíacos, que apresentam graus

******ebook converter DEMO Watermarks*******

variáveis de hipertrofia das fibras musculares e fibrose intersticial.

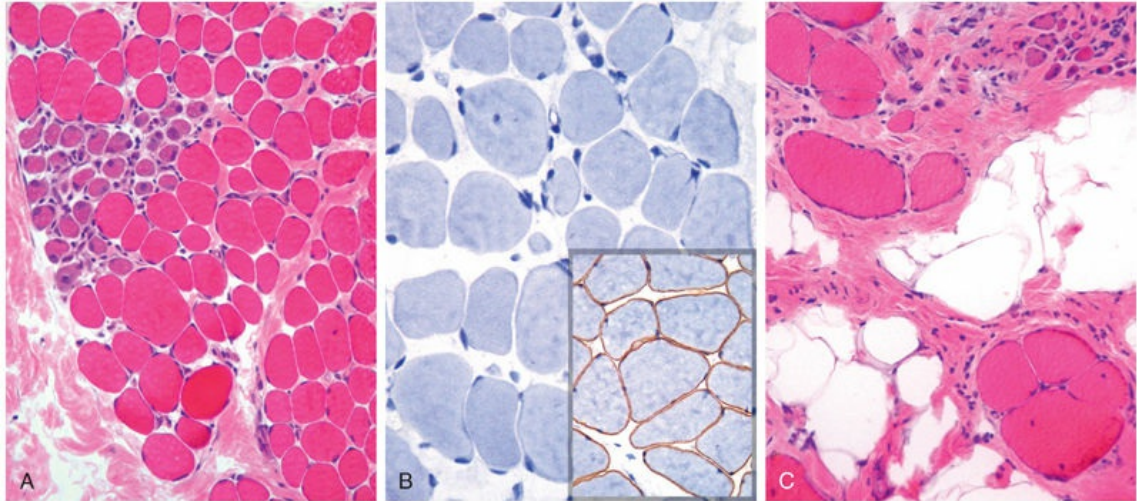



FIGURA 22.5 Distrofia muscular de Duchenne. Imagens histológicas de espécimes de biópsia muscular de dois irmãos. (A-B) Espécimes de um menino de 3 anos de idade. (C) Espécime de seu irmão, com 9 anos de idade. Como observado em (A), em uma idade mais jovem, a arquitetura do músculo fascicular é mantida, mas as miofibras exibem variação de tamanho. Adicionalmente, existe um aglomerado de miofibras, basofílicas, em regeneração (*lado esquerdo*) e discreta fibrose endomisial, observada como tecido conjuntivo focal rosado entre as miofibras. Em (B), a coloração imuno-histoquímica mostra ausência completa de distrofina associada à membrana; observada como uma coloração acastanhada ao redor da fibra muscular, no músculo normal (*detalhe*). Em (C), a biópsia do tecido muscular do irmão mais velho ilustra a progressão da doença, que é marcada por ampla variação no tamanho das miofibras, substituição por tecido adiposo e fibrose endomisial.

Patogenia

Tanto a DMD como a DMB são causadas por mutações que interferem na função do gene da *distrofina* localizado no braço curto do cromossomo X (Xp21). A distrofina é uma proteína muito grande (peso molecular de 427 kD) encontrada nos tecidos musculares estriados esquelético e cardíaco, cérebro e nervos periféricos; faz parte do complexo distrofina-glicoproteína (Fig. 22.3). Esse complexo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estabiliza a célula muscular durante a contração e pode estar envolvido na sinalização celular através de interações com outras proteínas. Considera-se que os defeitos no complexo distrofina-glicoproteína tornem as células musculares vulneráveis a lacerações transitórias da membrana plasmática durante a contração, o que desencadeia um influxo de cálcio e pode também prejudicar a sinalização celular. O resultado, com o tempo, é a degeneração de miofibras que ultrapassa o reparo. O complexo distrofina-glicoproteína também é importante para o funcionamento do músculo cardíaco; isso explica por que uma cardiomiopatia eventualmente se desenvolve nesses pacientes.

O gene da distrofina abrange aproximadamente 2,4 megabases (cerca de 1% do cromossomo X), tornando-o um dos maiores genes humanos. Seu enorme tamanho pode explicar, em parte, sua vulnerabilidade às mutações esporádicas que tendem a afetar genes maiores. As mutações mais comuns são deleções, seguidas por mutações por deslocamento (*frameshift*) e mutações pontuais. Espécimes de biópsia de músculos de pacientes com DMD exibem, em geral, uma das duas primeiras alterações gênicas e mostra completa ausência de distrofina. Pacientes com DMB apresentam mutações pontuais que permitem que alguma distrofina seja produzida, mesmo que sob uma forma defeituosa. A gravidade da doença se correlaciona com o grau de deficiência de distrofina.

Características Clínicas

Frequentemente, os primeiros sintomas da DMD são descoordenação motora e incapacidade de se manter de pé devido à fraqueza muscular. A fraqueza tipicamente se inicia na cintura pélvica e em seguida envolve a cintura escapular. O aumento do tamanho dos músculos da panturrilha, denominado pseudo-hipertrofia, é um importante achado físico inicial. A maior parte do músculo aumentado inicialmente se origina a partir da hipertrofia das fibras musculares, mas, à medida que as miofibras progressivamente degeneram, uma parte do músculo em crescimento é substituída por tecido adiposo e fibrose endomisial. A lesão e a fibrose no músculo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cardíaco podem levar à insuficiência cardíaca e a arritmias, que podem ser fatais. Embora nenhuma anormalidade estrutural no sistema nervoso central tenha sido descrita, o dano cognitivo também pode ser observado e pode ser grave o suficiente para ser classificado como retardo mental. Devido à progressiva degeneração muscular, altos níveis séricos de creatina cinase estão presentes ao nascimento e persistem ao longo da primeira década de vida, mas caem à medida que a massa muscular é perdida durante a progressão da doença. A morte resulta de insuficiência respiratória, pneumonia e descompensação cardíaca.

A DMB torna-se sintomática mais tarde na infância ou adolescência, e progride em velocidade mais lenta e mais variável. Muitos pacientes vivem bem até a vida adulta e exibem um estilo de vida quase normal. O envolvimento cardíaco pode ser a característica clínica dominante e resultar em morte, mesmo na ausência de fraqueza muscular esquelética significativa.

O tratamento de pacientes com distrofinopatias é um desafio. Atualmente, o tratamento consiste principalmente em cuidados de suporte. A terapia definitiva requer a restauração dos níveis de distrofina em fibras musculares esqueléticas e cardíacas. As abordagens genéticas para conseguir isso estão sendo testadas em ensaios clínicos. Uma estratégia recente envolve a expressão de RNAs antissentido que alteram o processamento do RNA de modo a provocar a “supressão” dos éxons que contêm as mutações deletérias, permitindo assim a expressão de uma proteína distrofina truncada, mas parcialmente funcional. Uma segunda estratégia envolve o uso de fármacos que promovem a “leitura” de códons de parada pelos ribossomos, outro truque que pode permitir a síntese de alguma proteína distrofina funcional.

Outras Distrofias Musculares Ligadas ao X e Autossômicas

Outras formas de distrofia muscular compartilham características com a DMD e a DMB, mas apresentam características clínicas, genéticas e patológicas distintas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Distrofia miotônica*. **Miotonia, a contração involuntária sustentada de um grupo de músculos, é o sintoma neuromuscular cardinal na distrofia miotônica.** Os pacientes frequentemente se queixam de rigidez e dificuldade de relaxar a mão, por exemplo, após um cumprimento. A distrofia miotônica é uma doença de expansão de repetidos nucleotídeos, que é herdada como um traço autossômico dominante. Mais de 95% dos pacientes com distrofia miotônica apresentam mutações no gene que codifica a proteína cinase da distrofia miotônica (DMPK). Em indivíduos normais, esse gene contém entre 5 e 37 repetições (*repeats*) da sequência CTG, enquanto as pessoas afetadas apresentam entre 45 e vários milhares de repetições. Assim como em outras doenças associadas a expansões de repetições de nucleotídeos, a distrofia miotônica exibe *antecipação*, caracterizada pela piora das manifestações a cada geração de passagem devido à expansão adicional da repetição de trinucleotídeos. A expansão de repetição de CTG está localizada na região não traduzida 3′ do RNAm da DMPK. Estudos experimentais sugerem que o fenótipo do músculo esquelético ganha uma função "tóxica" causada pela expansão dos trinucleotídeos. As repetições expandidas CUG, no transcrito do RNAm do gene *DMPK* mutado, sequestram as proteínas MBNL1 (*muscleblindlike proteins*) envolvidas no processamento do RNAm. Esta depleção funcional das proteínas envolvidas no processamento do RNA interrompe os padrões normais de expressão gênica e altera a função dos tecidos doentes como os músculos esquelético e cardíaco. A distrofia miotônica frequentemente se manifesta na infância tardia com anormalidades na marcha devido à fraqueza dos músculos flexores dorsais dos pés, com subsequente progressão para fraqueza dos músculos intrínsecos das mãos e dos músculos extensores do punho, atrofia dos músculos faciais e ptose. O envolvimento de outros órgãos de sistemas resulta em condições potencialmente fatais como as arritmias

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cardíacas, além de cataratas, calvície frontal, endocrinopatias e atrofia testicular.

- *Distrofias musculares do tipo cinturas*. **Essas distrofias musculares autossômicas afetam preferencialmente a musculatura proximal do tronco e dos membros.** A base genética dessas doenças é heterogênea. A crescente lista inclui pelo menos sete subtipos dominantes e 15 subtipos autossômicos recessivos. Algumas das mutações responsáveis afetam os componentes do complexo distrofina-glicoproteína diferentes da distrofina. Outras afetam as proteínas envolvidas no transporte vesicular e reparo da membrana plasmática após lesão (caveolina-3 e disferlina), proteínas do citoesqueleto ou modificação pós-traducional do distroglicano, um componente do complexo distrofina-glicoproteína.
- **A** *distrofia muscular de Emery-Dreifuss* **(DME) é uma doença genética heterogênea causada por mutações que afetam proteínas estruturais encontradas no núcleo.** Uma forma ligada ao X resulta de mutações no gene que codifica a proteína emerina, enquanto uma forma autossômica dominante é causada por mutações no gene que codifica as laminas A/C. Foi formulada a hipótese de que defeitos nessas proteínas comprometem a integridade estrutural do núcleo em células que estejam sujeitas a estresse mecânico repetitivo (p. ex., músculos esquelético e cardíaco). Essas proteínas também podem regular a estrutura da cromatina e assim afetar os padrões de expressão gênica. O quadro clínico é caracterizado por fraqueza e desgaste musculares progressivos, contraturas dos cotovelos e dos tornozelos e cardiopatia. O envolvimento cardíaco é grave e está associado a cardiomiopatia e arritmias que levam à morte súbita em até 40% dos pacientes.
- **A** *distrofia fascioescapuloumeral* **é uma forma autossômica dominante de distrofia muscular que é causada por alterações genéticas complexas que permitem a expressão do**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fator de transcrição DUX4 que normalmente é reprimido em tecidos maduros. Acredita-se que a doença seja causada pela superexpressão de genes-alvo do *DUX4*, muitos dos quais estão envolvidos na função normal dos músculos esquelético. A maioria dos pacientes se torna sintomática por volta dos 20 anos de idade, comumente em função da fraqueza nos músculos faciais e do ombro. Os pacientes também exibem fraqueza na porção inferior do tronco e nos músculos flexores dorsais do pé. A maioria das pessoas afetadas apresenta expectativa de vida normal.

Canalopatias, Miopatias Metabólicas e Miopatias Mitocondriais

Outras importantes doenças hereditárias do músculo esquelético são o resultado de defeitos em canais iônicos (canalopatias), no metabolismo e na função mitocondrial.

- **As *miopatias dos canais iônicos* compõem um grupo de doenças familiares, causadas por defeitos hereditários, que são caracterizados por miotonia, episódios recorrentes de paralisia hipotônica associada a níveis anormais de potássio sérico, ou ambos.** A *paralisia periódica hipercalêmica* resulta de mutações no gene que codifica a proteína SCNA4A, um canal de sódio do músculo esquelético, que regula a entrada de sódio durante a contração. A *hipertermia maligna* é uma síndrome rara caracterizada por um drástico estado hipermetabólico (taquicardia, taquipneia, espasmos musculares e, por fim, hiperpirexia). É desencadeada quando pacientes que apresentam mutações no receptor de rianodina RYR1, que atua no canal para efluxo de cálcio, recebem agentes anestésicos halogenados ou succinilcolina durante uma cirurgia. Na exposição ao anestésico, o receptor mutado leva a um aumento do efluxo de cálcio a partir do retículo sarcoplasmático, produzindo tetania e produção excessiva de calor. Há alguma evidência de que as pessoas portadoras de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mutações em *RYR1* também são suscetíveis à hipertermia por esforço (insolação).

- **As *miopatias decorrentes de erros congênitos do metabolismo* incluem doenças da síntese e degradação do glicogênio (Cap. 7) e anormalidades no metabolismo lipídico.** Estas últimas incluem distúrbios do sistema de transporte de carnitina ou deficiências do sistema enzimático das desidrogenases mitocondriais, ambas as quais podem levar a significativo acúmulo de lipídios nos miócitos (miopatias lipídicas). Essas doenças de armazenamento podem se manifestar como doença sistêmica ou resultar em fenótipo específico da musculatura. Algumas estão associadas a lesões musculares progressivas e fraqueza. Outras se manifestam por episódios recorrentes de uma grande lesão muscular induzida pelo exercício ou por jejum, que, uma vez sendo grave, pode levar a necrose dos miócitos (rabdomiólise), mioglobulinúria e insuficiência renal aguda.
- **As *miopatias mitocondriais* podem se originar de mutações nos genomas mitocondrial ou nuclear, pois ambos codificam para proteínas e RNAs que são críticos para o funcionamento mitocondrial**. As variantes causadas por mutações mitocondriais apresentam herança materna (Cap. 7). As miopatias mitocondriais geralmente se manifestam no início da vida adulta com fraqueza muscular proximal e, algumas vezes, grave envolvimento da musculatura ocular (oftalmoplegia externa). Pode haver também sinais e sintomas neurológicos, acidose lática, endocrinopatia, neuropatia periférica e cardiomiopatia. Algumas doenças mitocondriais estão associadas a morfologia muscular normal, enquanto outras exibem agregados de mitocôndrias anormais; estas últimas mostram aparência vermelha manchada em colorações especiais — daí o nome *fibras vermelhas rasgadas* (*ragged red fibers*). Ao exame ultraestrutural, elas correspondem a agregados anormais de mitocôndrias com tamanho e formato anormais, algumas contendo inclusões

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cristalinas.

Doenças Adquiridas do Músculo Esquelético

Um grupo diverso de doenças adquiridas pode se manifestar com fraqueza muscular, câimbras ou dores musculares. Elas incluem as miopatias inflamatórias, as lesões musculares tóxicas, a rabdomiólise pós-infecciosa e o infarto muscular no contexto do diabetes. Na maioria dos casos, são doenças dos adultos com início agudo ou subagudo.

Miopatias Inflamatórias

A polimiosite, a dermatomiosite e a miosite de corpos de inclusão representam a tríade tradicional das miopatias inflamatórias primárias. Esta tríade é uma visão simplificada de doenças complexas com fenótipos variados que nem sempre estão bem definidas como a forma descrita aqui.

- A *polimiosite* é uma doença autoimune associada à expressão aumentada de moléculas do MHC de classe I nas fibras musculares e infiltrados inflamatórios predominantemente endomisiais contendo células T citotóxicas $CD8^+$. O ataque autoimune leva à necrose das miofibras e subsequente regeneração (Fig. 22.6A). Pacientes com polimiosite são frequentemente tratados, com sucesso, com corticosteroides ou outros agentes imunossupressores.
- A *dermatomiosite* é a miopatia inflamatória mais comum em crianças, nas quais aparece como uma entidade isolada. Em adultos, pode se manifestar como uma doença paraneoplásica. Em ambos os casos, acredita-se que tenha uma base autoimune. A doença está normalmente associada às manifestações cutâneas (como implícito pelo nome) e também pode apresentar manifestações sistêmicas, como a doença pulmonar intersticial. Microscopicamente e nos estudos ultraestruturais, está associada a infiltrados perivasculares de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células mononucleares com plasmócitos, “evasão” de capilares, presença das chamadas inclusões tubulorreticulares em células endoteliais e lesão das fibras musculares em um padrão parasseptal ou perifascicular (Fig. 22.6B). Assim como em algumas outras doenças autoimunes, como o LES (Cap. 5), os produtos gênicos induzidos pelo interferon do tipo 1 estão fortemente suprarregulados nos músculos afetados. Alguns pacientes apresentam autoanticorpos que são relativamente específicos para dermatomiosite; estes incluem anticorpos contra Mi-2 (uma helicase nuclear) e p155 e p140, proteínas com funções ainda indeterminadas.

- A *miosite de corpúsculos de inclusão* é a miopatia inflamatória mais comum em pacientes com mais de 60 anos. Ela está agregada a outras formas de miosite, mas ainda deve ser determinado se a inflamação é a causa ou o efeito nessa doença. A principal característica morfológica da miosite de corpos de inclusão é a presença de “vacúolos marginados” (Fig. 22.6C) que contêm agregados das mesmas proteínas que se acumulam no cérebro dos pacientes com doenças neurodegenerativas — tau hiperfosforilada, amiloide derivado da proteína precursora do β-amiloide e TDP-43 (Cap. 23) — levando à especulação de que seja uma doença degenerativa do envelhecimento. Outros aspectos típicos das miopatias inflamatórias crônicas, incluindo alterações miopáticas, infiltrados de células mononucleares, fibrose endomisial e substituição por tecido adiposo, também são evidentes. A doença segue uma evolução crônica progressiva e geralmente não responde bem aos agentes imunossupressores, outra característica que sugere que a inflamação seja um evento secundário.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

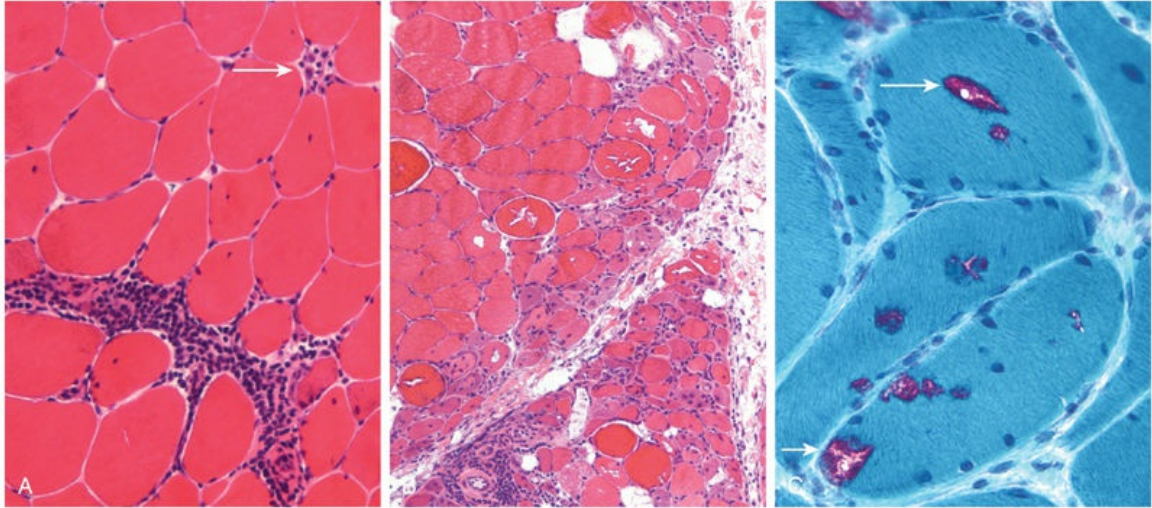



FIGURA 22.6 Miopatias inflamatórias. (A) A polimiosite é caracterizada por infiltrados inflamatórios endomisiais e necrose das fibras musculares (*seta*). (B) A dermatomiosite frequentemente mostra proeminente atrofia perifascicular e parasseptal. (C) Miosite por corpúsculos de inclusão, mostrando miofibras contendo vacúolos marginados (*setas*). Coloração por tricrômio de Gomori modificado.

Miopatias Tóxicas

Vários insultos podem causar lesão muscular tóxica, incluindo fatores intrínsecos (p. ex., tiroxina) e fatores extrínsecos (p. ex., intoxicação aguda por álcool, vários fármacos/drogas).

- A *miopatia tireotóxica* pode assumir a forma de fraqueza muscular proximal aguda ou crônica e ser a primeira indicação de tireotoxicose. Os achados histológicos incluem necrose e regeneração das fibras musculares.
- A *miopatia por etanol* ocorre após um episódio de consumo excessivo de álcool. O grau de rabdomiólise pode ser grave, às vezes levando à insuficiência renal aguda secundária à mioglobinúria. Os pacientes geralmente se queixam de dor muscular aguda, que pode ser generalizada ou restrita a um único grupo muscular. Microscopicamente, há tumefação, necrose e regeneração dos miócitos.
- A *miopatia por fármacos/drogas* pode ser desencadeada por vários agentes diferentes. Por exemplo, a miopatia é a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

complicação mais comum do uso das estatinas (p. ex., atorvastatina, sinvastatina, pravastatina), que ocorre em cerda de 15% dos usuários. São reconhecidas duas formas de miopatia associada à estatina: (1) toxicidade do fármaco e (2) autoanticorpos HMG-CoA redutase induzidos pela estatina causando miopatia imunomediada.

Tumores dos Músculos Esqueléticos

Este assunto e discutido no Capítulo 21, juntamente com outros tumores de tecidos moles.

Resumo

Doenças do Músculo Esquelético

- O músculo esquelético pode ser prejudicado por uma miopatia primária (hereditária ou adquirida) ou secundária por problemas com a inervação muscular.
- As formas genéticas de miopatia apresentam vários fenótipos clínicos bastante distintos, incluindo distrofia muscular, miopatia congênita e distrofia muscular congênita.
- As distrofinopatias são distúrbios ligadas ao cromossomo X causadas por mutações no gene da distrofina e rompimento do complexo distrofina-glicoproteína. Dependendo do tipo de mutação, a doença pode ser grave, como a distrofia muscular de Duchenne, ou moderada (p. ex., distrofia de Becker).
- As miopatias adquiridas apresentam diversas causas, incluindo inflamação e exposição a substâncias tóxicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores das bainhas dos nervos periféricos

Vários diferentes tumores se originam a partir dos nervos periféricos. Esses tumores podem se manifestar como massas de tecido mole, com dor ou perda de função relacionada com a compressão dos nervos ou de outras estruturas circunjacentes. Na maioria dos tumores dos nervos periféricos, as células neoplásicas mostram evidências de diferenciação de células de Schwann. Esses tumores geralmente ocorrem em adultos e incluem variantes benignas ou malignas. Um importante aspecto é sua frequente associação com as síndromes tumorais familiares como neurofibromatose do tipo 1 (NF1) e neurofibromatose do tipo 2 (NF2).

Schwannomas e Neurofibromatose do Tipo 2

Os schwannomas são tumores encapsulados benignos que podem ocorrer em tecidos moles, órgãos internos ou raízes de nervos espinhais. O nervo craniano mais comumente afetado é a porção vestibular do oitavo nervo. Os tumores que se originam a partir de uma raiz nervosa ou do nervo vestibular podem estar associados a sintomas relacionados com a compressão da raiz nervosa, o que inclui a perda de audição no caso de schwannomas vestibulares.

A maioria dos schwannomas é esporádica, mas cerca de 10% está associada à *neurofibromatose familiar do tipo 2* (NF2). Pacientes com NF2 correm o risco de desenvolver schwannomas múltiplos, meningiomas e ependimomas (estes últimos são descritos no Capítulo 23). A presença de schwannomas vestibulares bilaterais é uma marca registrada da NF2; apesar do nome, neurofibromas (descrita mais adiante) não são encontrados em pacientes com NF2. Os pacientes afetados apresentam perda dominante de função devido a uma mutação do gene *Merlin* no cromossomo 22. Merlina é uma proteína do citoesqueleto que atua como um supressor de tumor por facilitar a inibição por contato mediada pela E-caderina (Cap. 6). Com a perda

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da função da merlina, as células tumorais proliferam porque perdem a inibição por contato de umas com as outras. É digno de nota que a expressão de merlina também está prejudicada nos schwannomas esporádicos, possivelmente por causa de mutações somáticas.

Morfologia

A maioria dos schwannomas aparece como massas circunscritas, contíguas a um nervo adjacente. Microscopicamente, esses tumores frequentemente apresentam uma mistura de áreas densas e frouxas denominadas áreas Antoni A e B, respectivamente (Fig. 22.7B). Elas são constituídas por uma proliferação uniforme de células de Schwann neoplásicas. Nas áreas densas **Antoni A**, delicadas células fusiformes com núcleos proeminentes estão organizadas em fascículos entrecruzados. Essas células frequentemente se alinham formando paliçadas nucleadas, o que resulta na formação de faixas alternadas de áreas nucleadas e anucleadas chamadas corpos de Verocay. Os axônios estão largamente excluídos do tumor. Nas áreas frouxas e hipocelulares **Antoni B**, as células fusiformes são separadas por uma matriz extracelular mixoide proeminente. Vasos hialinizados com parede espessa frequentemente estão presentes. Eventualmente, também são observadas hemorragia ou alterações císticas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

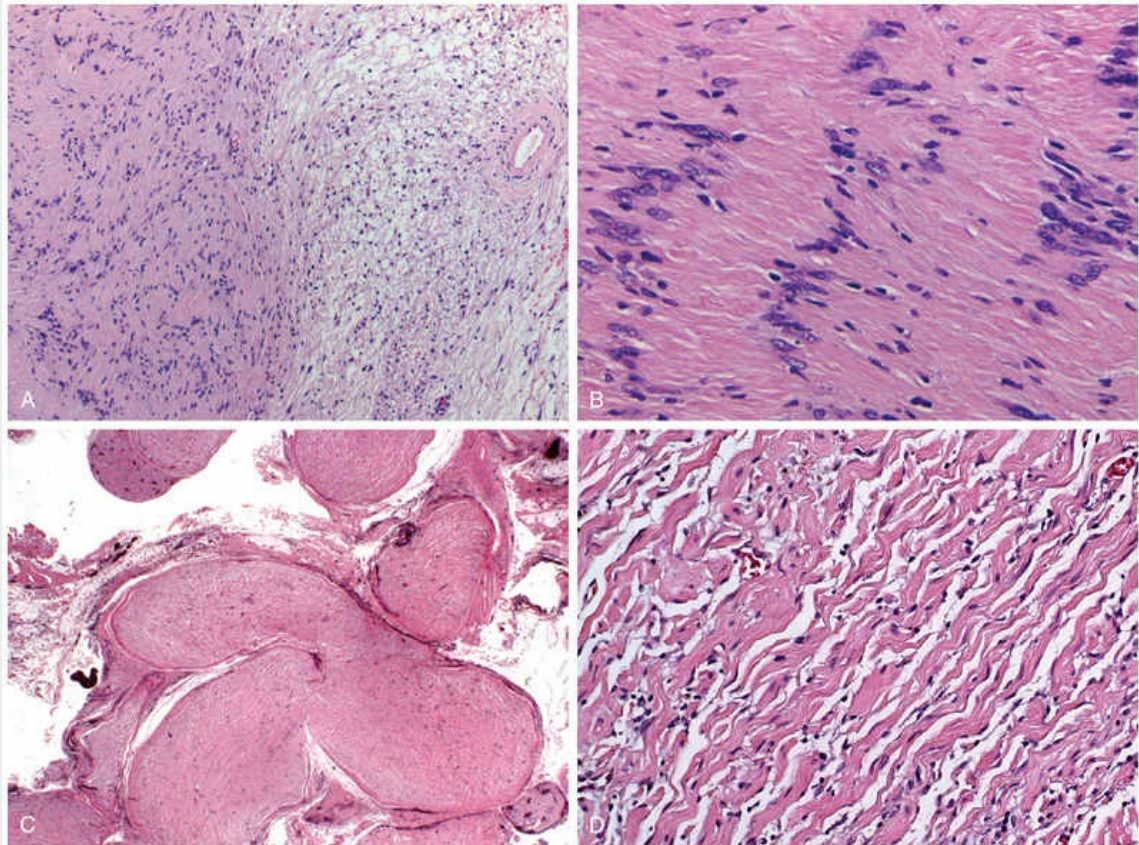



FIGURA 22.7 Schwannoma e neurofibroma plexiforme. (A e B) Schwannoma. Conforme observado em A, os schwannomas frequentemente exibem áreas Antoni A densas em tonalidade rosada (*à esquerda*) e áreas Antoni B frouxas coradas palidamente (*à direita*), assim como vasos sanguíneos hialinizados (*à direita*). (**B**) Área Antoni A com os núcleos de células tumorais alinhados em fileiras em paliçadas. (C e D) Neurofibroma plexiforme. Múltiplos fascículos nervosos estão expandidos por células tumorais infiltrantes (C), que em maior aumento (D) são observadas como consistindo em células delicadamente fusiformes misturadas a feixes ondulados de colágeno, semelhantes a uma "cenoura ralada".

Neurofibromas

Os neurofibromas são tumores benignos das bainhas dos nervos periféricos. Três importantes subtipos são reconhecidos:

- *Os neurofibromas cutâneos localizados* se originam como tumores nodulares ou polipoides superficiais. Eles ocorrem como

******ebook converter DEMO Watermarks*******

lesões esporádicas solitárias ou lesões, frequentemente múltiplas, em casos de neurofibromatose do tipo 1 (NF1).

- *Os neurofibromas plexiformes* crescem difusamente dentro dos limites de um nervo ou de um plexo nervoso. Consequentemente, a exérese cirúrgica dessas lesões é difícil e, muitas vezes, está associada a deficiências neurológicas duradouras. Os neurofibromas plexiformes são virtualmente patognomônicos para a NF1 (discutida mais adiante). Ao contrário de outros tumores benignos de bainhas dos nervos, esses tumores estão associados a um risco pequeno, porém real, de transformação maligna.
- Os *neurofibromas difusos* são proliferações infiltrativas que podem assumir a forma de grandes massas subcutâneas desfigurantes. Eles também estão frequentemente associados à NF1.

Morfologia

Ao contrário dos schwannomas, os neurofibromas não são encapsulados. Eles podem aparecer circunscritos, como nos **neurofibromas cutâneos localizados**, ou exibir um padrão de crescimento infiltrativo difuso. Também em contraste aos schwannomas, as células de Schwann neoplásicas no neurofibroma estão misturadas com outros tipos celulares, incluindo mastócitos, células semelhantes a fibroblastos e células semelhantes a células perineurais. O estroma de base frequentemente apresenta frouxos feixes de colágeno ondulados, mas também pode apresentar-se mixoide ou conter colágeno denso (Fig. 22.7D). Os **neurofibromas plexiformes** envolvem múltiplos fascículos de nervos individuais afetados (Fig. 22.7C). Os **neurofibromas difusos** exibem extenso padrão de crescimento infiltrativo no interior da derme e do tecido subcutâneo da pele.

Neurofibromatose do Tipo I

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A NF1 é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações na neurofibromina supressora de tumor, codificada no braço longo do cromossomo 17 (17q). A neurofibromina é um regulador negativo da potente oncoproteína Ras (Cap. 6). Problemas no funcionamento da neurofibromina e a hiperatividade de Ras parecem ser um aspecto cardinal dos tumores associados à NF1. Como seria antecipado para um gene supressor de tumores, um único alelo normal *NF1* está mutado ou silenciado em tumores que surgem no quadro de NF1. Estes incluem os neurofibromas dos três tipos principais, tumores malignos das bainhas dos nervos, gliomas ópticos e outros tumores gliais. Além disso, pacientes com NF1 exibem incapacidade de aprendizagem, convulsões, anormalidades do esqueleto, anormalidades vasculares com estenoses arteriais, nódulos pigmentados da íris (*nódulos de Lisch*) e lesões cutâneas pigmentadas (sardas axilares e manchas “café com leite”) em graus variados.

Tumores Malignos das Bainhas dos Nervos Periféricos

Os tumores malignos das bainhas dos nervos periféricos são neoplasias observadas em adultos que normalmente exibem evidências de derivação de células de Schwann e, às vezes, origem evidente a partir de um nervo. Eles podem surgir a partir da transformação de um neurofibroma, geralmente do tipo plexiforme. Cerca de metade desses tumores surge em pacientes com NF1, e entre 3% e 10% de todos os pacientes com NF1 desenvolvem um tumor maligno da bainha de um nervo periférico ao longo da vida. Histopatologicamente, esses tumores são altamente celulares e apresentam características de malignidade manifesta, incluindo anaplasia, necrose, padrão de crescimento infiltrativo, pleomorfismo e elevada atividade proliferativa.

Neuroma Traumático

O neuroma traumático é uma proliferação não neoplásica associada

******ebook converter DEMO Watermarks*******

a uma lesão prévia que levou à transecção de um nervo periférico. Essas lesões ativam um programa de regeneração (Fig. 22.1) caracterizado por brotamentos e alongamento de prolongamentos a partir dos cotos axonais proximais. Em lesões graves que rompem a bainha perineural, esses novos prolongamentos podem "perder" seu alvo, a extremidade distal do nervo seccionado. Os prolongamentos axonais em alongamento e direcionados de forma errada podem induzir uma reação proliferativa das células de Schwann, levando à formação de um nódulo localizado doloroso que consiste em uma mistura desordenada de axônios, células de Schwann e tecido conjuntivo.

Resumo

Tumores das Bainhas dos Nervos Periféricos

- Na maioria dos tumores das bainhas dos nervos, as células neoplásicas mostram evidências de diferenciação de células de Schwann.
- Os tumores das bainhas dos nervos periféricos são importantes características das síndromes tumorais familiares, conhecidas como neurofibromatose do tipo 1 (NF1) e neurofibromatose do tipo 2 (NF2).
- Os schwannomas e neurofibromas são tumores benignos das bainhas dos nervos.
- Os schwannomas são tumores circunscritos, usualmente encapsulados, contíguos ao nervo de origem e uma característica da NF2.
- Os neurofibromas podem se manifestar como um nódulo subcutâneo esporádico, como uma grande lesão de tecido mole pouco definida ou como uma proliferação dentro de um nervo. Os neurofibromas estão associados à NF1.
- Cerca de 50% dos tumores malignos das bainhas dos nervos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ocorrem *de novo* em pessoas normais, enquanto o restante se origina a partir da transformação maligna de um neurofibroma preexistente associado à NF1.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun*. 2014;52:90–100. [Revisão de subtipos e etiologia da miastenia gravis.]

Briemberg HR. Peripheral nerve complications of medical disease. *Semin Neurol*. 2009;29:124. [Revisão das vias de doenças médicas, incluindo diabetes, doenças do tecido conjuntivo, câncer e infecções que afetam os nervos periféricos.]

Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372:18. [Discussão dos atuais conceitos sobre a fisiopatologia das miopatias inflamatórias idiopáticas.]

Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, et al. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. *Molecules*. 2015;20:18168. [Técnicas moleculares para o diagnóstico e tratamento desta doença.]

Habib AA, Brannagan III TH. Therapeutic strategies for diabetic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10:92. [Revisão focada especialmente nas características clínicas e no tratamento da neuropatia diabética.]

Kang PB, Griggs RC. Advances in muscular dystrophies. *JAMA*. 2015;72:741. [Uma atualização sobre a patogênese molecular das distrofias musculares e seu tratamento.]

Mahadeva B, Phillips LH, Juel VC. Autoimmune disorders of neuromuscular transmission. *Semin Neurol*. 2008;28:212. [Revisão sobre miastenia gravis e síndrome de Lambert-Eaton.]

McClatchey AI. Neurofi bromatosis. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:191. [Revisão das características que distinguem neurofibromatose tipo 1, neurofibromatose tipo 2 e schwannomatose, com foco na genética.]

Obrosova IG. Diabetes and the peripheral nerve. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792:931. [Discussão detalhada sobre a fisiopatologia da neuropatia diabética.]

Petrilli AM, Fernández-Valle C. Role of Merlin/NF2 inactivation on tumor biology. *Oncogene*. 2016;35:537–548. [Mecanismos de ação do gene NF2 na patogenia dos tumores neuronais.]

Ravenscroft G, Laing NG, Bönnemann CG. Pathophysiological concepts in the congenital myopathies: blurring the boundaries, sharpening the focus. *Brain*. 2015;138:246. [Uma revisão das lesões genéticas sobrepostas e não apresentadas em miopatias congênitas.]

Tawil R, van der Maarel SM, Tapscott SJ. Facioscapulohumeral dystrophy:the path to consensus on pathophysiology. *Skelet Muscle*. 2014;4:12. [Revisão da FSHD, incluindo uma discussão sobre a genética complexa]

van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;10:97. [Revisão das miopatias metabólicas.]

Vrablik M, Zlatohlavek L, Stulc T, et al. Statin-associated myopathy:from genetic predisposition to clinical management. *Physiol Res*. 2014;63(Suppl 3):S327. [Uma discussão dos fatores de risco para a miopatia com estatina e sua terapia.]

Wang ET, Cody NA, Jog S, et al. Transcriptome-wide regulation of pre-mRNA splicing and mRNA localization by muscleblind proteins. *Cell*. 2012;150:710–724. [Estudo das alterações transcricionais na distrofia miotônica.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 23

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os distúrbios degenerativos, inflamatórios, infecciosos, vasculares e neoplásicos do sistema nervoso central (SNC) são algumas das doenças mais graves da humanidade. Essas doenças possuem muitas características únicas que refletem a estrutura e as funções altamente especializadas do SNC. A principal unidade funcional do SNC é o *neurônio*. Neurônios de diferentes tipos e locais apresentam propriedades distintas, que incluem seus papéis funcionais, a distribuição de suas conexões, os neurotransmissores usados, os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

requisitos metabólicos e os níveis de atividade elétrica em determinado momento. Um conjunto de neurônios, não necessariamente agrupados em uma região do cérebro, pode, portanto, mostrar *vulnerabilidade seletiva* a diferentes tipos de insulto porque compartilha de uma ou mais dessas propriedades. Como diferentes regiões do cérebro participam de diferentes funções, o padrão de sinais e sintomas clínicos que acompanham uma lesão depende tanto da região do cérebro envolvida quanto do processo patológico. Neurônios maduros são incapazes de divisão celular, portanto, a destruição de um pequeno número de neurônios essenciais para uma função específica pode levar a déficit neurológico. Além dos neurônios, o SNC contém outras células, tais como *astrócitos* e *oligodendrócitos*, que compõem a *glia*. Os componentes do SNC podem ser afetados por vários distúrbios neurológicos únicos e também respondem a insultos comuns (p. ex., isquemia, infecção) de maneira distinta de outros tecidos.

Antes de detalhar os distúrbios específicos, analisaremos brevemente as alterações morfológicas características que são frequentemente observadas no SNC em um contexto de lesão ou infecção.

Morfologia

Características da Lesão Neuronal. Em resposta a uma lesão, ocorrem várias alterações nos neurônios e em seus processos (axônios e dendritos). Dentro de 12 horas de uma injúria hipóxico-isquêmica irreversível, a **lesão neuronal** torna-se evidente em cortes corados com hematoxilina-eosina (H&E) (Fig. 23.1A). Há encolhimento do corpo celular, picnose do núcleo, desaparecimento do nucléolo, perda dos corpúsculos de Nissl e eosinofilia intensa do citoplasma (“neurônios vermelhos”). A lesão axonal também leva a aumento e arredondamento do corpo celular, deslocamento periférico do núcleo, aumento do nucléolo e dispersão periférica dos corpúsculos de Nissl (**cromatólise central**). Além disso, lesões agudas, em geral, resultam na degradação da barreira

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hematoencefálica e em graus variáveis de edema cerebral (discutido mais adiante).

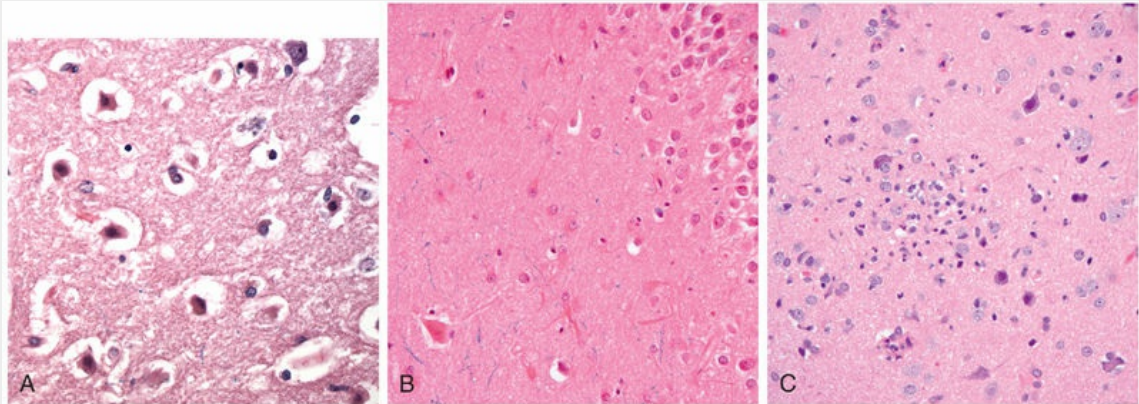



FIGURA 23.1 Padrões de lesão neuronal. (A) Lesão hipóxico-isquêmica aguda no córtex cerebral. Os corpos celulares estão encolhidos e eosinofílicos ("neurônios vermelhos"), e os núcleos estão picnóticos. (B) Astrócitos reativos, com citoplasma eosinofílico e múltiplos processos irradiando-se. (C) Coleção de células microgliais formando um nódulo mal definido, um achado comum nas infecções virais.

Muitas doenças neurodegenerativas estão associadas a **inclusões intracelulares** específicas (p. ex., corpos de Lewy na doença de Parkinson e emaranhados na doença de Alzheimer). Vírus patogênicos podem formar inclusões em neurônios infectados, assim como em outras células, e tais inclusões auxiliam no diagnóstico. Em algumas doenças neurodegenerativas, os processos neuronais tornam-se espessados e tortuosos; as chamadas **neurites distróficas**.

Lesão e Reparo por Astrócitos. Os astrócitos são as principais células responsáveis pelo reparo e cicatrização do cérebro, processo denominado **gliose**. Em resposta à injúria, os astrócitos sofrem hipertrofia e hiperplasia. O núcleo aumenta e torna-se vesicular, e o nucléolo torna-se proeminente. O citoplasma se expande e assume uma tonalidade rosa brilhante, e a célula estende vários processos robustos e ramificados (**astrócito gemistocítico**; Fig. 23.1B). Ao contrário do que ocorre em outras partes do corpo, os fibroblastos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

participam da cicatrização após uma lesão cerebral de forma limitada, exceto em contextos específicos (trauma cerebral penetrante ou em torno de abscessos). Na gliose prolongada, o citoplasma dos astrócitos reativos diminui de tamanho e os processos celulares ficam mais entrelaçados (**astrócitos fibrilares**). As **fibras de Rosenthal** são agregados de proteína, espessos, alongados e eosinofílicos brilhantes, encontrados em processos astrocíticos na gliose crônica e em alguns gliomas de baixo grau.

Os **oligodendrócitos**, que produzem mielina, exibem espectro limitado de alterações morfológicas específicas em resposta às diversas lesões. Na leucoencefalopatia multifocal progressiva, inclusões virais podem ser observadas nos oligodendrócitos, com o núcleo aumentado e com aparência homogeneamente manchada.

As **células da micróglia** são células de vida longa derivadas do saco vitelino embrionário que funcionam como os fagócitos que residem no SNC. Quando ativadas por lesão tecidual, infecção ou trauma, elas se proliferam e se tornam mais proeminentes histologicamente. As células da micróglia assumem o aspecto de macrófagos ativados em áreas de desmielinização, infarto em organização ou hemorragia; em outros quadros, tais como infecção, elas desenvolvem núcleos alongados (**células em bastão**). Os agregados de células microgliais alongadas em locais de lesão tecidual são denominados **nódulos microgliais** (Fig. 23.1C). Coleções similares podem ser encontradas em torno de neurônios lesionados, fagocitando-os (**neuronofagia**).

As **células ependimárias** revestem o sistema ventricular e o canal central da medula espinal. Certos patógenos, particularmente o citomegalovírus (CMV), podem produzir lesão ependimária extensa com inclusões virais típicas. O **plexo coroide** é contínuo ao epêndima e seu revestimento epitelial especializado é responsável pela secreção do líquido cefalorraquidiano (LCR).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Edema, herniação e hidrocefalia

O cérebro e a medula espinal estão alojados no crânio e no canal espinal, com nervos e vasos sanguíneos que passam por forames específicos. A vantagem de alojar o delicado SNC em estruturas duras e rígidas é óbvia, mas este arranjo proporciona pouco espaço para a expansão do cérebro em estados patológicos. Como resultado, praticamente qualquer aumento no volume do conteúdo craniano traz consigo um aumento na pressão intracraniana. Aumentos substanciais na pressão intracraniana comprometem a capacidade do sistema cardiovascular de suprir sangue para o cérebro, resultando na diminuição da perfusão cerebral, com consequências graves ou fatais. Distúrbios que podem causar aumento perigoso do volume do conteúdo intracraniano incluem edema cerebral generalizado, hidrocefalia, hemorragias, isquemia e lesões sólidas, como tumores.

Edema Cerebral

O edema cerebral é o acúmulo de fluido em excesso no parênquima cerebral. Existem dois tipos que geralmente ocorrem juntos, especialmente após lesão generalizada.

- O *edema vasogênico* ocorre quando a integridade da barreira hematoencefálica normal é interrompida, permitindo que o fluido se desloque do compartimento vascular para os espaços extracelulares do cérebro. O edema vasogênico pode ser localizado (p. ex., resultante do aumento da permeabilidade vascular devido à inflamação ou em tumores) ou generalizado.
- O *edema citotóxico* é o aumento do fluido intracelular secundário à lesão de células neuronais e gliais, e pode ocorrer após insulto hipóxico ou isquêmico generalizado ou, ainda, após exposição a certas toxinas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O cérebro edemaciado é mais macio que o normal e, muitas vezes, parece “transbordar” da abóbada craniana. No edema generalizado, os giros estão achatados, os sulcos intervenientes estão estreitados e as cavidades ventriculares, comprimidas (Fig. 23.2).

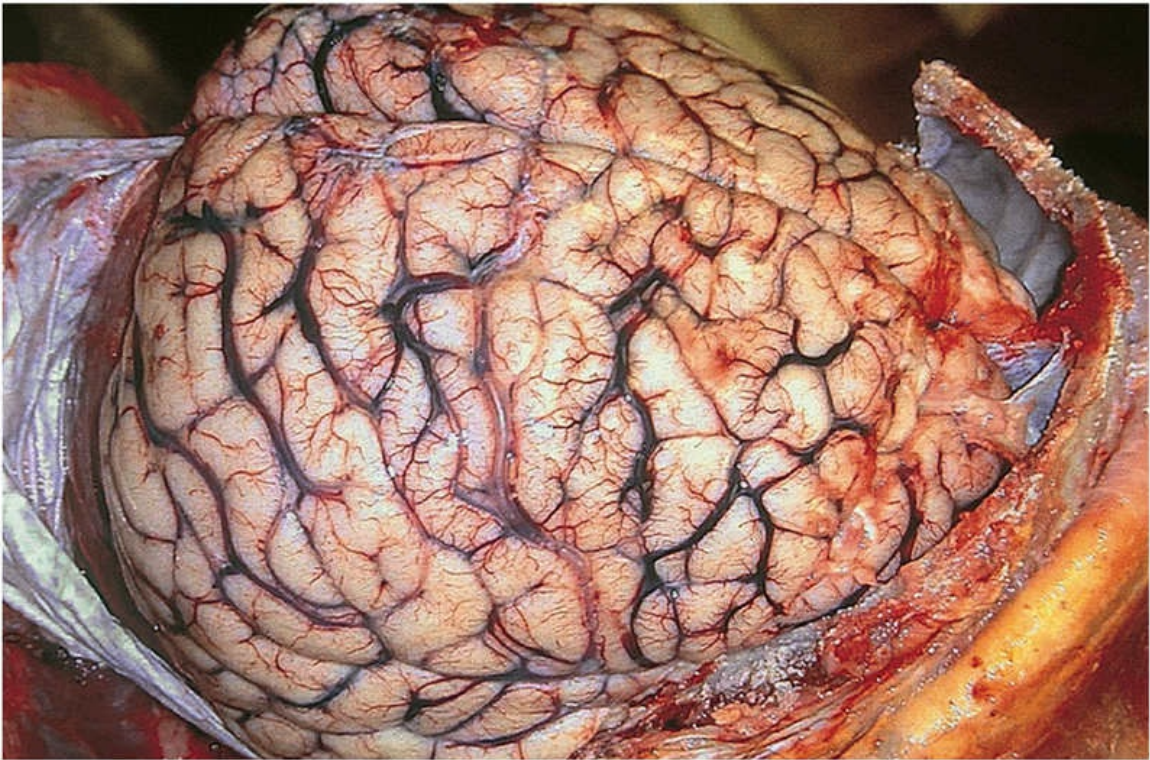



FIGURA 23.2 Edema cerebral. As superfícies dos giros estão achatadas como resultado da compressão do cérebro, em expansão, pela dura-máter e superfície interna do crânio. Essas alterações são associadas a um aumento perigoso da pressão intracraniana.

Hidrocefalia

Após ser produzido pelo plexo coroide dentro dos ventrículos, o LCR circula pelo sistema ventricular e escoa através dos forames de Luschka e Magendie para dentro do espaço subaracnoide, onde é absorvido pelas granulações aracnóideas. O equilíbrio entre as taxas de geração e reabsorção regula o volume do LCR.

A hidrocefalia resulta do aumento do volume de LCR no sistema

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ventricular. Na maioria das vezes, este distúrbio é a consequência do fluxo comprometido ou da reabsorção diminuída de LCR. Se houver um obstáculo localizado ao escoamento de LCR dentro do sistema ventricular, uma parte dos ventrículos aumenta, mas o restante, não. Este padrão é denominado *hidrocefalia não comunicante* e, mais frequentemente, é causado por massas que obstruem o forame de Monro (interventricular) ou que comprimem o aqueduto cerebral. Na *hidrocefalia comunicante*, todo o sistema ventricular está aumentado; em geral, é causada pela reabsorção reduzida de LCR.

Se a hidrocefalia se desenvolver na infância antes do fechamento das suturas cranianas, a cabeça aumenta. Depois que as suturas se fundem, a hidrocefalia provoca expansão ventricular e aumento da pressão intracraniana, mas não há alteração na circunferência da cabeça (Fig. 23.3). Ao contrário desses distúrbios, nos quais o aumento do volume de LCR é o processo primário, o aumento compensatório do volume de LCR (*hidrocefalia ex-vácuo*) pode ocorrer secundariamente à perda de volume cerebral devido a qualquer causa subjacente (p. ex., infarto, doença neurodegenerativa). Nesses contextos, a hidrocefalia apenas reflete o distúrbio primário, não possuindo significado clínico.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

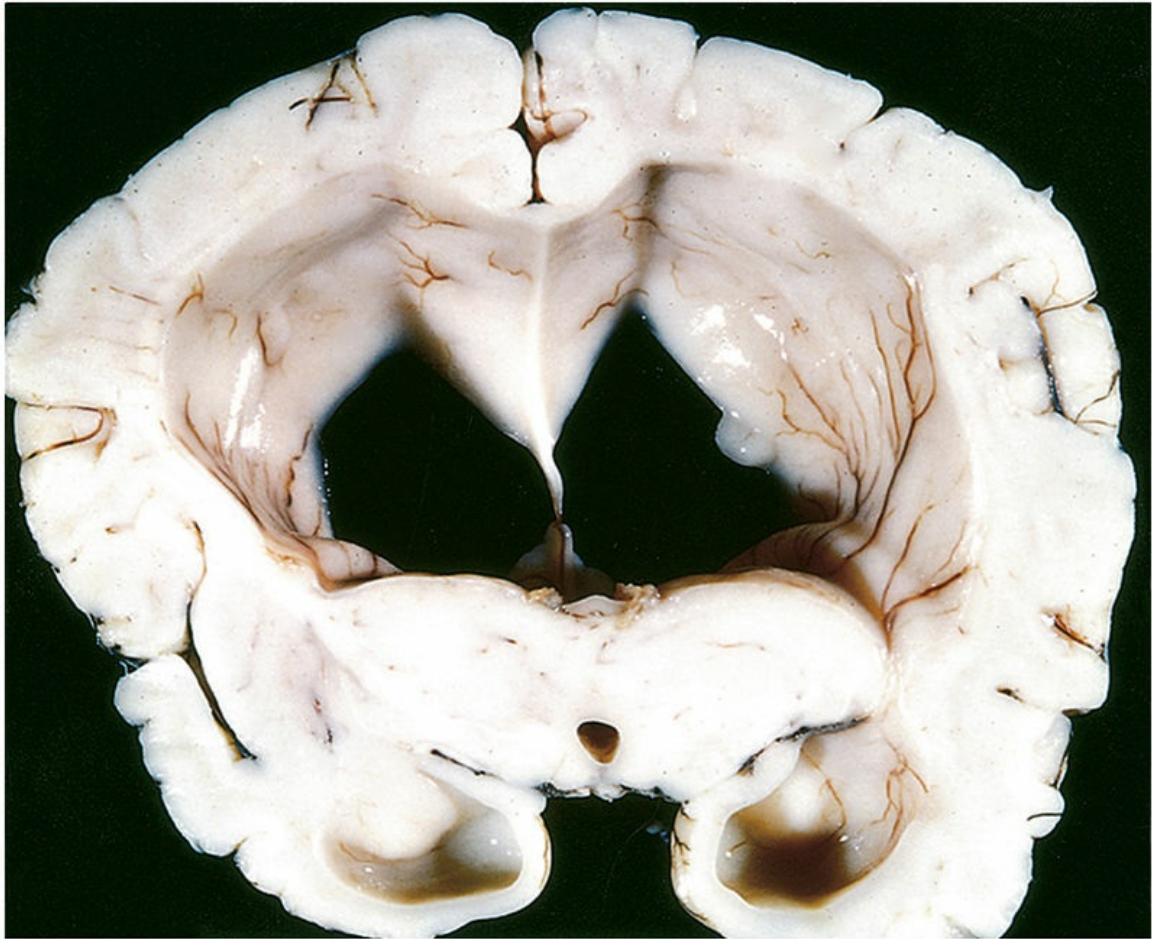



FIGURA 23.3 Hidrocefalia. Ventrículos laterais dilatados vistos em seção coronal através da porção medial do tálamo.

Herniação

A herniação é o deslocamento de tecido cerebral de um compartimento para outro em resposta ao aumento da pressão intracraniana. O compartimento intracraniano é dividido por pregas durais rígidas (foice e tentório). Se a pressão for suficientemente alta, partes do cérebro são deslocadas através destas estruturas rígidas. Esta herniação, muitas vezes, leva ao comprometimento do suprimento sanguíneo para o tecido comprimido, produzindo infarto, inchaço adicional e mais herniação.

Existem três tipos principais de herniação (Fig. 23.4):

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- A *herniação subfalcina (cíngulo)* ocorre quando a expansão unilateral ou assimétrica de um hemisfério cerebral desloca o giro do cíngulo abaixo da borda da foice. Isso pode causar compressão da artéria cerebral anterior.
- A *herniação transtentorial (uncinada)* ocorre quando o aspecto medial do lobo temporal é comprimido contra a margem livre do tentório. À medida que o lobo temporal se desloca, há comprometimento do terceiro nervo craniano, resultando em dilatação pupilar e movimentos oculares comprometidos no lado da lesão. A artéria cerebral posterior também pode ser comprimida, resultando em lesão isquêmica do tecido suprido por esse vaso, incluindo o córtex visual primário. Com o aumento do deslocamento do lobo temporal, a pressão sobre o mesencéfalo pode comprimir o pedúnculo cerebral contralateral ao tentório, resultando em hemiparesia ipsilateral no lado da herniação. A compressão do pedúnculo cria uma deformação conhecida como *incisura de Kernohan*. A compressão do mesencéfalo e do sistema de ativação reticular ascendente, com herniação transtentorial, leva à redução da consciência. A progressão da herniação transtentorial é, em geral, acompanhada por hemorragias lineares ou “em forma de chama” no mesencéfalo e na ponte, denominadas *hemorragias de Duret* (Fig. 23.5). Essas lesões costumam ocorrer na linha média e nas regiões paramedianas e acredita-se que sejam resultantes de laceração das veias e artérias penetrantes que suprem o tronco encefálico superior.
- A *herniação tonsilar* se refere ao deslocamento das tonsilas cerebelares através do forame magno. Este tipo de herniação causa compressão do tronco encefálico e compromete os centros respiratórios e cardíacos vitais na medula e, muitas vezes, é fatal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

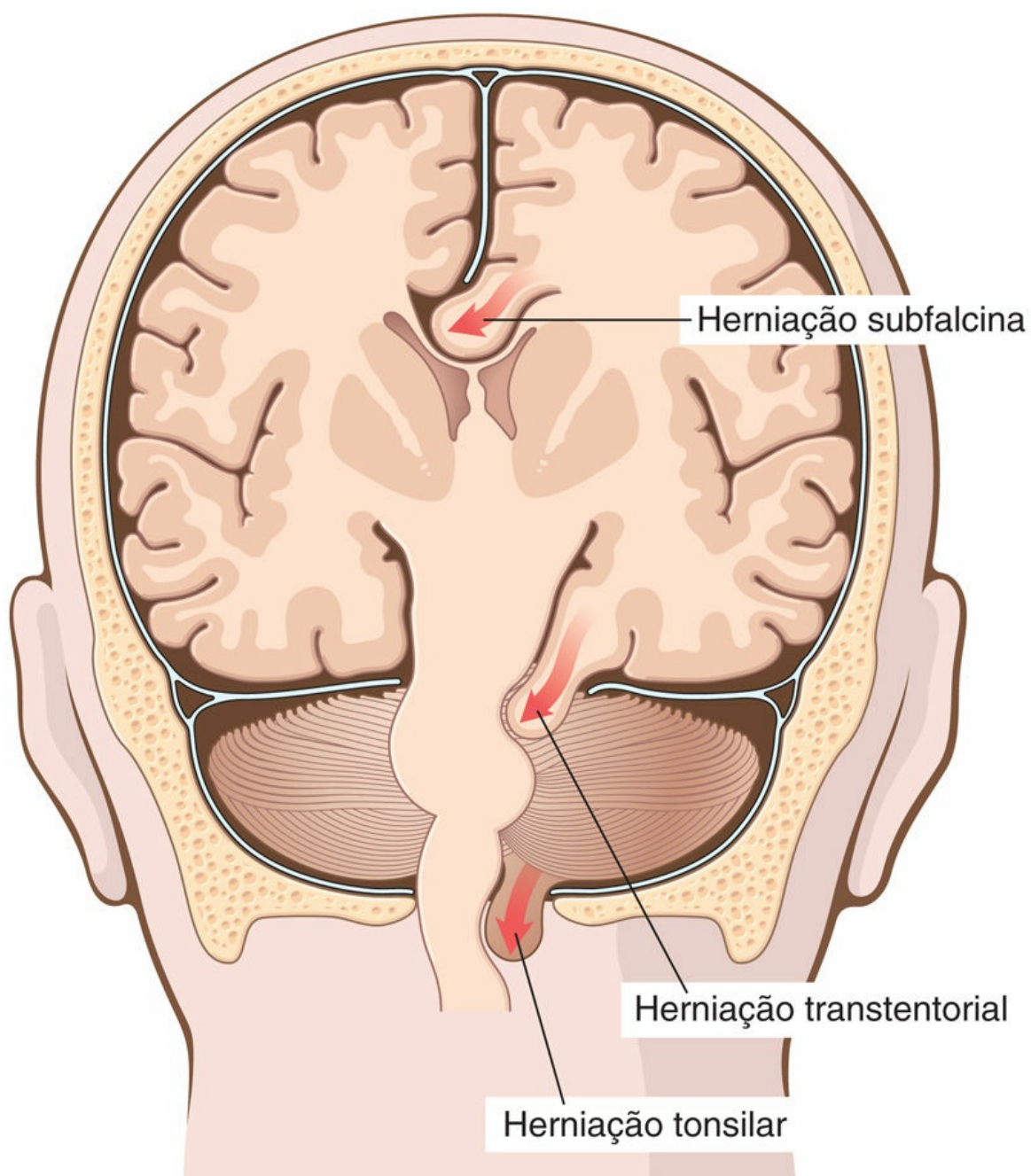



FIGURA 23.4 Síndromes de herniação. O deslocamento do parênquima cerebral através de barreiras fixas pode ser subfalcino, transtentorial ou tonsilar (para o forame magno).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

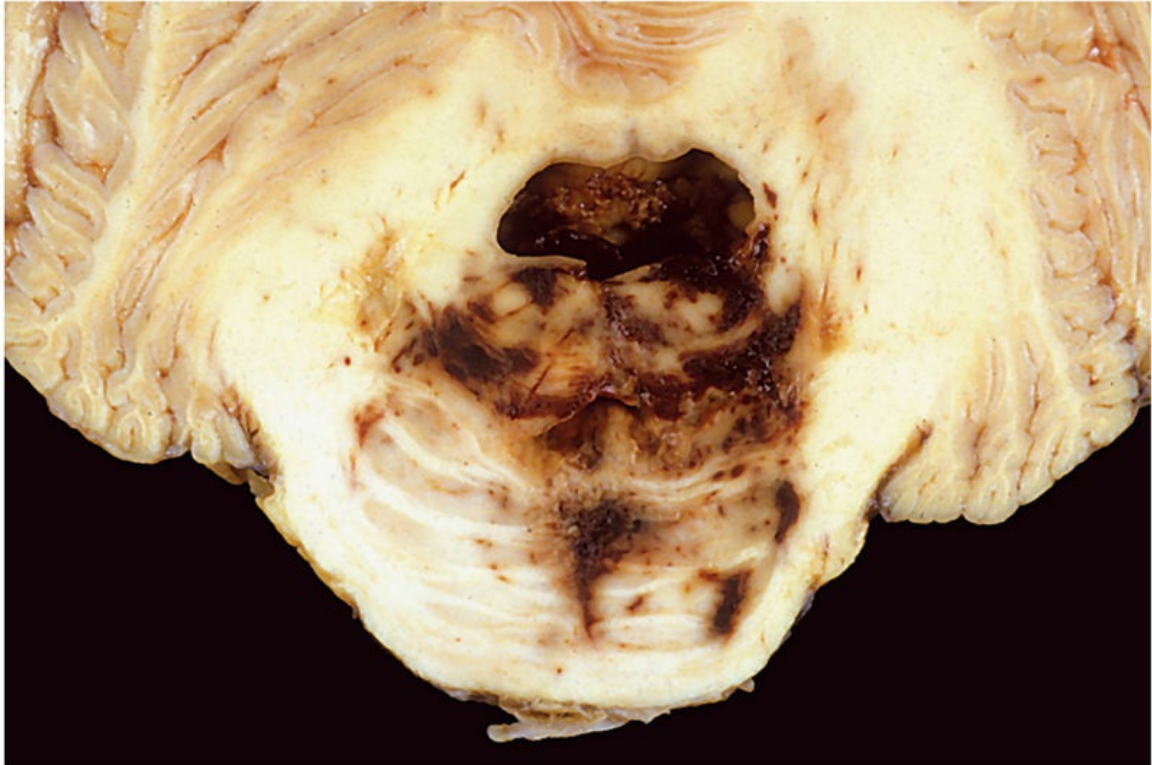



FIGURA 23.5 Hemorragia de Duret. À medida que o efeito de massa desloca o cérebro para baixo, há uma ruptura dos vasos que entram na ponte ao longo da linha média, levando à hemorragia.

Resumo

Edema, herniação e hidrocefalia

- Edema cerebral é o acúmulo de fluido em excesso no parênquima cerebral. A hidrocefalia é definida como um aumento do volume de LCR no interior de todo o sistema ventricular ou em parte dele.
- Aumentos no volume encefálico (resultantes de aumento do volume de LCR, edema, hemorragia ou tumor) deixam maior a pressão contra a capacidade fixa do crânio.
- Aumentos de pressão podem danificar o cérebro por diminuição da perfusão ou pelo deslocamento do tecido através

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de partições durais dentro do crânio, ou através de aberturas no crânio (herniações).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças cerebrovasculares

As doenças cerebrovasculares são distúrbios cerebrais causados por processos patológicos que envolvem vasos sanguíneos. São uma das principais causas de morte no mundo desenvolvido e a razão mais prevalente de morbidade neurológica. Os três principais mecanismos patogênicos são (1) oclusão trombótica, (2) oclusão embólica e (3) ruptura vascular. *AVC* (acidente vascular cerebral) é a designação clínica aplicada a todas essas condições quando os sintomas começam de forma aguda. A trombose e a embolia têm consequências semelhantes para o cérebro: perda de oxigênio e substratos metabólicos, resultando em infarto ou lesão isquêmica de regiões supridas pelo vaso afetado. Lesão semelhante ocorre globalmente quando há perda total de perfusão, hipoxemia grave (p. ex., choque hipovolêmico) ou hipoglicemia profunda. A hemorragia acompanha a ruptura dos vasos e resulta em dano tecidual direto, bem como em lesão isquêmica secundária. A lesão vascular traumática é discutida separadamente no contexto de traumas.

Hipóxia, Isquemia e Infarto

O cérebro é um tecido altamente dependente de oxigênio que requer um suprimento contínuo de glicose e oxigênio provenientes do sangue. Embora não constitua mais de 2% do peso corporal, o cérebro recebe 15% do débito cardíaco em repouso e é responsável por 20% do consumo total de oxigênio corporal. O fluxo sanguíneo cerebral, em geral, permanece estável em uma ampla gama de pressões arteriais e pressões intracranianas devido à autorregulação da resistência vascular. O cérebro pode ser privado de oxigênio por dois mecanismos gerais:

- *Hipóxia funcional*, causada por baixa pressão parcial de oxigênio (p. ex., altitudes elevadas), capacidade de carreamento de oxigênio prejudicada (p. ex., anemia grave,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

intoxicação por monóxido de carbono) ou toxinas que interferem no uso de oxigênio (p. ex., intoxicação por cianeto).

- *Isquemia*, *transitória* ou *permanente*, resultante de hipoperfusão tecidual, pode ser causada por hipotensão, obstrução vascular ou ambas.

Isquemia Cerebral Global

A lesão hipóxico-isquêmica difusa pode ocorrer no quadro de hipotensão sistêmica grave, geralmente quando as pressões sistólicas caem abaixo de 50 mmHg, como na parada cardíaca e no choque. O resultado clínico varia de acordo com a gravidade e a duração do insulto. Quando o insulto é leve, pode haver apenas um estado confusional pós-isquêmico transitório, com posterior recuperação total. Os neurônios são mais suscetíveis a lesões hipóxicas do que as células gliais, e dentre os neurônios mais suscetíveis estão as células piramidais do hipocampo e neocórtex e as células de Purkinje do cerebelo. Em alguns indivíduos, até mesmo insultos isquêmicos globais leves ou transitórios podem causar danos a essas áreas vulneráveis. Na isquemia cerebral global grave, a morte neuronal generalizada ocorre independentemente da vulnerabilidade regional. Na maioria das vezes, os pacientes que sobrevivem permanecem gravemente incapacitados neurologicamente e em estado vegetativo persistente. Outros pacientes atendem aos critérios clínicos da chamada "morte encefálica", na qual toda a função voluntária e reflexa do cérebro e tronco encefálico está ausente, incluindo o impulso respiratório. Quando pacientes com esta forma de lesão irreversível são mantidos na ventilação mecânica, o cérebro sofre gradualmente autólise, resultando no chamado "cérebro do respirador".

Morfologia

No quadro de isquemia global, o cérebro apresenta-se inchado, com giros largos e sulcos estreitados. A superfície de corte mostra

******ebook converter DEMO Watermarks*******

demarcação precária entre a substância cinzenta e a substância branca. As alterações histopatológicas que acompanham a lesão isquêmica irreversível (infarto) são agrupadas em três categorias. As **alterações iniciais**, que ocorrem de 12 a 24 horas após o insulto, incluem alteração aguda da célula neuronal (neurônios vermelhos) (Fig. 23.1A), inicialmente caracterizada por microvacuolação, seguido por eosinofilia citoplasmática e, posteriormente, picnose nuclear e cariorrexe. Alterações semelhantes ocorrem um pouco mais tarde afetando astrócitos e oligodendrócitos. Depois disso, a reação ao dano tecidual começa com a infiltração de neutrófilos (Fig. 23.6A). As **alterações subagudas**, que ocorrem de 24 horas a 2 semanas após o insulto, incluem necrose tecidual, influxo de macrófagos, proliferação vascular e gliose reativa (Fig. 23.6B). O **reparo**, observado após 2 semanas, é caracterizado pela remoção de tecido necrótico e gliose (Fig. 23.6C).

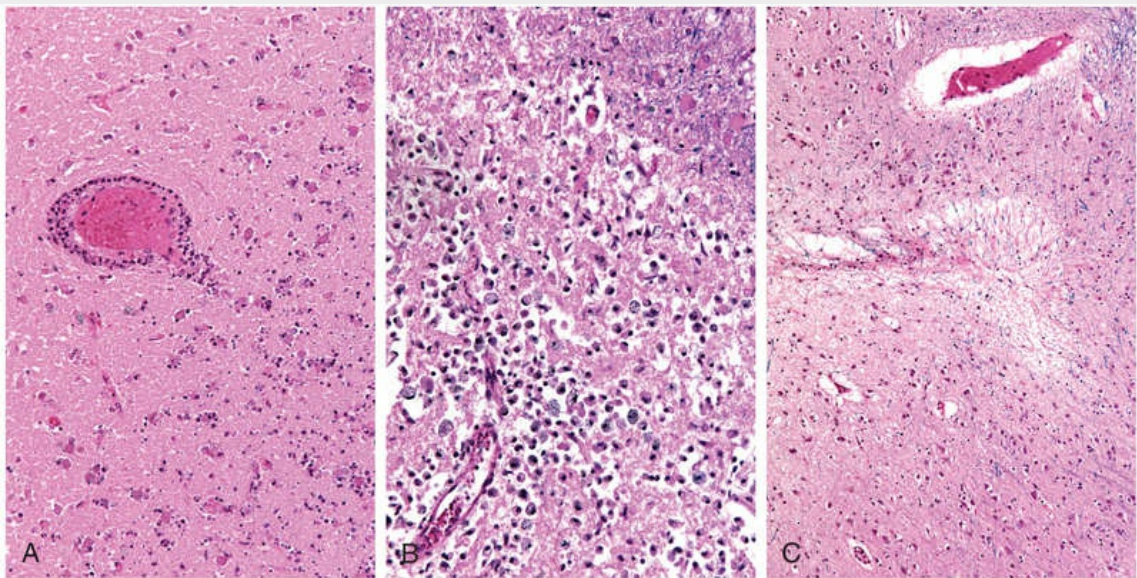



FIGURA 23.6 Infarto cerebral. (A) A infiltração de um infarto cerebral por neutrófilos começa nas bordas da lesão, onde o suprimento vascular está intacto. (B) Por volta do 10° dia, uma área de infarto mostra a presença de macrófagos e gliose reativa circundante. (C) Infartos intracorticais antigos são vistos como áreas de perda tecidual e gliose residual.

Os **infartos em zonas limítrofes ("divisor de águas")** ocorrem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nas regiões do cérebro e medula espinal que se encontram nas porções mais distais dos territórios arteriais. Em geral, são observados após episódios hipotensivos. Nos hemisférios cerebrais, a zona limítrofe entre as distribuições arteriais anterior e média está em maior risco. O dano a esta região produz uma faixa de necrose em forma de cunha sobre a convexidade cerebral alguns centímetros lateralmente à fissura inter-hemisférica.

Isquemia Cerebral Focal

A oclusão arterial cerebral leva, primeiramente, à isquemia focal e, posteriormente, ao infarto na distribuição do vaso comprometido. O tamanho, a localização e a forma do infarto, bem como a extensão do dano tecidual resultante, podem ser modificados pelo fluxo sanguíneo colateral. Especificamente, o fluxo colateral através do círculo de Willis ou as anastomoses corticais-leptomeníngeas podem limitar o dano em algumas regiões. Em contraposição, há pouco ou nenhum fluxo sanguíneo colateral para estruturas como tálamo, gânglios da base e substância branca profunda, que são supridos por vasos penetrantes profundos.

Os *infartos embólicos* são mais comuns que os infartos resultantes de trombose. Os trombos murais cardíacos são uma fonte frequente de embolia; disfunção miocárdica, doença valvular e fibrilação atrial são importantes fatores predisponentes. Os tromboembolos também surgem nas artérias, na maioria das vezes derivados de placas ateromatosas das artérias carótidas ou do arco aórtico. Êmbolos de origem venosa podem passar para a circulação arterial através de um forame oval patente e se alojar no cérebro (embolia paradoxal) (Cap. 4); estes incluem tromboembolos derivados de veias profundas das pernas e êmbolos gordurosos, geralmente após traumatismo ósseo. O território da artéria cerebral média, uma extensão direta da artéria carótida interna, é, mais frequentemente, afetado pelo infarto embólico. Os êmbolos tendem a se alojar onde os vasos se ramificam ou em áreas de estenose, geralmente causadas por aterosclerose.

As *oclusões trombóticas* que causam infarto cerebral geralmente estão sobrepostas a placas ateroscleróticas; locais comuns são a bifurcação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

carotídea, a origem da artéria cerebral média e qualquer uma das extremidades da artéria basilar. Essas oclusões podem ser acompanhadas por extensão anterógrada, bem como fragmentação do trombo e embolização distal. As oclusões trombóticas que causam pequenos infartos de apenas alguns milímetros de diâmetro, os chamados "infartos lacunares", ocorrem quando artérias penetrantes pequenas são obstruídas devido a dano crônico, geralmente derivado de hipertensão de longa data (discutido mais adiante).

Os infartos podem ser divididos em dois grandes grupos (Fig. 23.7). Os *infartos não hemorrágicos* são derivados de oclusões vasculares agudas e podem evoluir para *infartos hemorrágicos* quando há reperfusão de tecido isquêmico, seja através de colaterais ou após a dissolução dos êmbolos.

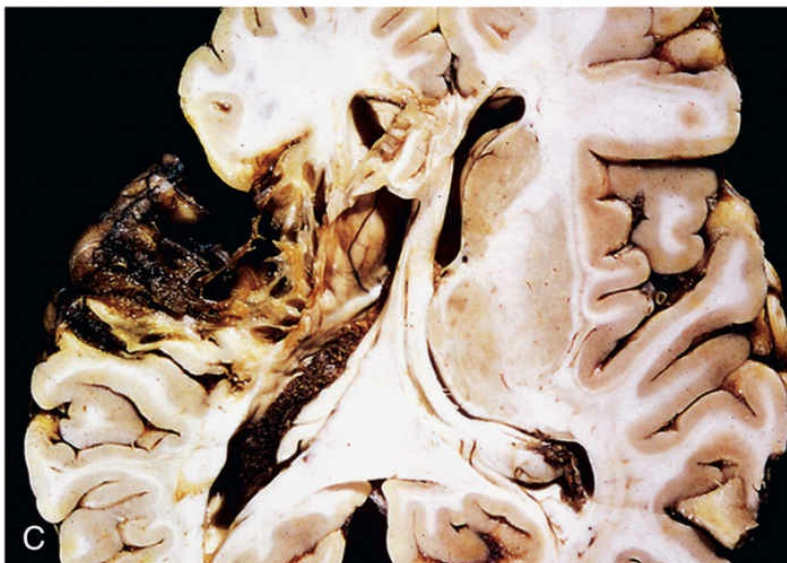
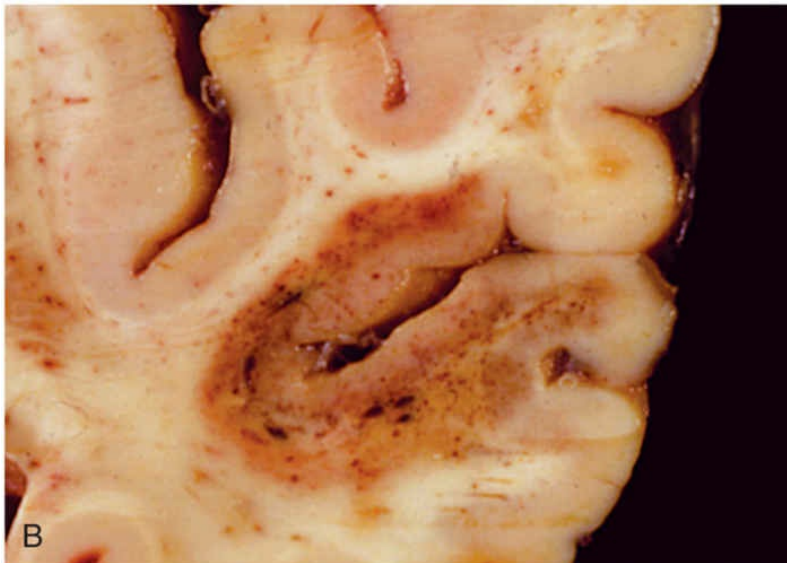
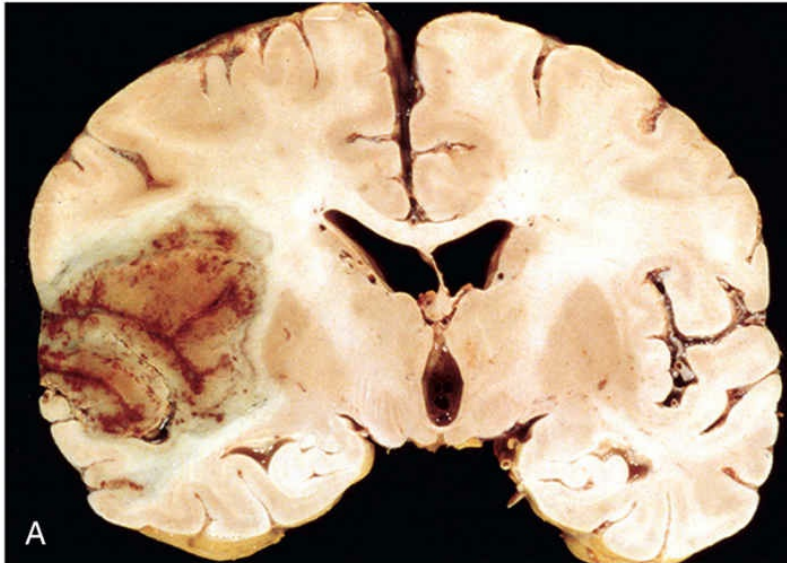
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 23.7 Infarto cerebral. (A) Seção do cérebro mostrando uma região focalmente hemorrágica grande e descolorida na distribuição da artéria cerebral média esquerda (infarto hemorrágico ou vermelho). (B) Infarto com hemorragias pontilhadas, consistente com lesão de isquemia-reperfusão, está presente no lobo temporal. (C) O infarto cístico antigo mostra destruição do córtex e gliose circundante.

Morfologia

Os **infartos hemorrágicos** geralmente se manifestam como hemorragias petequiais múltiplas, às vezes confluentes (Fig. 23.7A e B). A imagem microscópica e a evolução do infarto hemorrágico são comparáveis às do infarto isquêmico, com adição de extravasamento e reabsorção de sangue. Em indivíduos com coagulopatias, os infartos hemorrágicos podem estar associados a hematomas intracerebrais extensos.

A aparência macroscópica de um **infarto não hemorrágico** evolui ao longo do tempo. Durante as primeiras 6 horas, o tecido permanece inalterado em sua aparência, porém, após 48 horas, o tecido torna-se pálido, macio e inchado. Entre os 2° e 10° dias, o cérebro lesionado torna-se gelatinoso e friável, e o limite entre tecido normal e anormal torna-se mais distinto à medida que o edema se resolve no tecido viável adjacente. Do 10° dia até a 3ª semana, o tecido se liquefaz, originando, com o tempo, uma cavidade cheia de líquido que se expande gradualmente, à medida que o tecido morto é reabsorvido (Fig. 23.7C).

Microscopicamente, a reação tecidual segue uma sequência característica. Após as primeiras 12 horas, aparecem alterações neuronais isquêmicas (neurônios vermelhos) (Fig. 23.1A) e edema citotóxico e vasogênico. As células endoteliais e gliais, principalmente astrócitos, o inchaço e as fibras mielinizadas começam a se desintegrar. Durante os primeiros dias, neutrófilos se infiltram na área da lesão, mas são substituídos por macrófagos nas 2 a 3 semanas seguintes. Macrófagos contendo produtos da degradação de glóbulos vermelhos ou mielina podem persistir na lesão por meses a anos. À medida que o processo de fagocitose e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

liquefação prossegue, os astrócitos nas bordas da lesão progressivamente aumentam de tamanho, dividem-se e desenvolvem uma rede proeminente de extensões citoplasmáticas. Após vários meses, o considerável aumento nuclear e citoplasmático dos astrócitos regride. Na parede da cavidade, os processos dos astrócitos formam uma densa rede de fibras gliais em meio a novos capilares e algumas fibras de tecido conjuntivo perivascular.

Hemorragia Intracraniana

As hemorragias dentro do cérebro são causadas por (1) hipertensão e outras doenças que causam lesão da parede vascular, (2) lesões estruturais, tais como malformações arteriovenosas e cavernosas e (3) tumores. As hemorragias subaracnoides, na maioria das vezes, são resultantes de aneurismas rompidos, mas também ocorrem em outras malformações vasculares. As hemorragias subdurais ou epidurais, em geral, estão associadas a trauma.

Hemorragia Parenquimatosa Cerebral Primária

Hemorragias intraparenquimatosas espontâneas (não traumáticas) são mais comuns na vida adulta média e tardia, com uma incidência máxima de aproximadamente 60 anos de idade. A maioria resulta da ruptura de um pequeno vaso intraparenquimatoso. A hipertensão é a principal causa subjacente, e a hemorragia cerebral representa cerca de 15% das mortes entre indivíduos com hipertensão crônica. A hemorragia intracerebral pode ser clinicamente devastadora quando afeta grandes porções do cérebro ou se estende até o sistema ventricular; alternativamente, pode afetar pequenas regiões e ser clinicamente silenciosa. As hemorragias intraparenquimatosas hipertensivas ocorrem, tipicamente, nos gânglios da base, tálamo, ponte e cerebelo (Fig. 23.8), sendo que a localização e o tamanho do sangramento determinam suas manifestações clínicas. Se o indivíduo sobreviver ao evento agudo, o hematoma se resolve gradualmente, às vezes com melhora clínica considerável.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

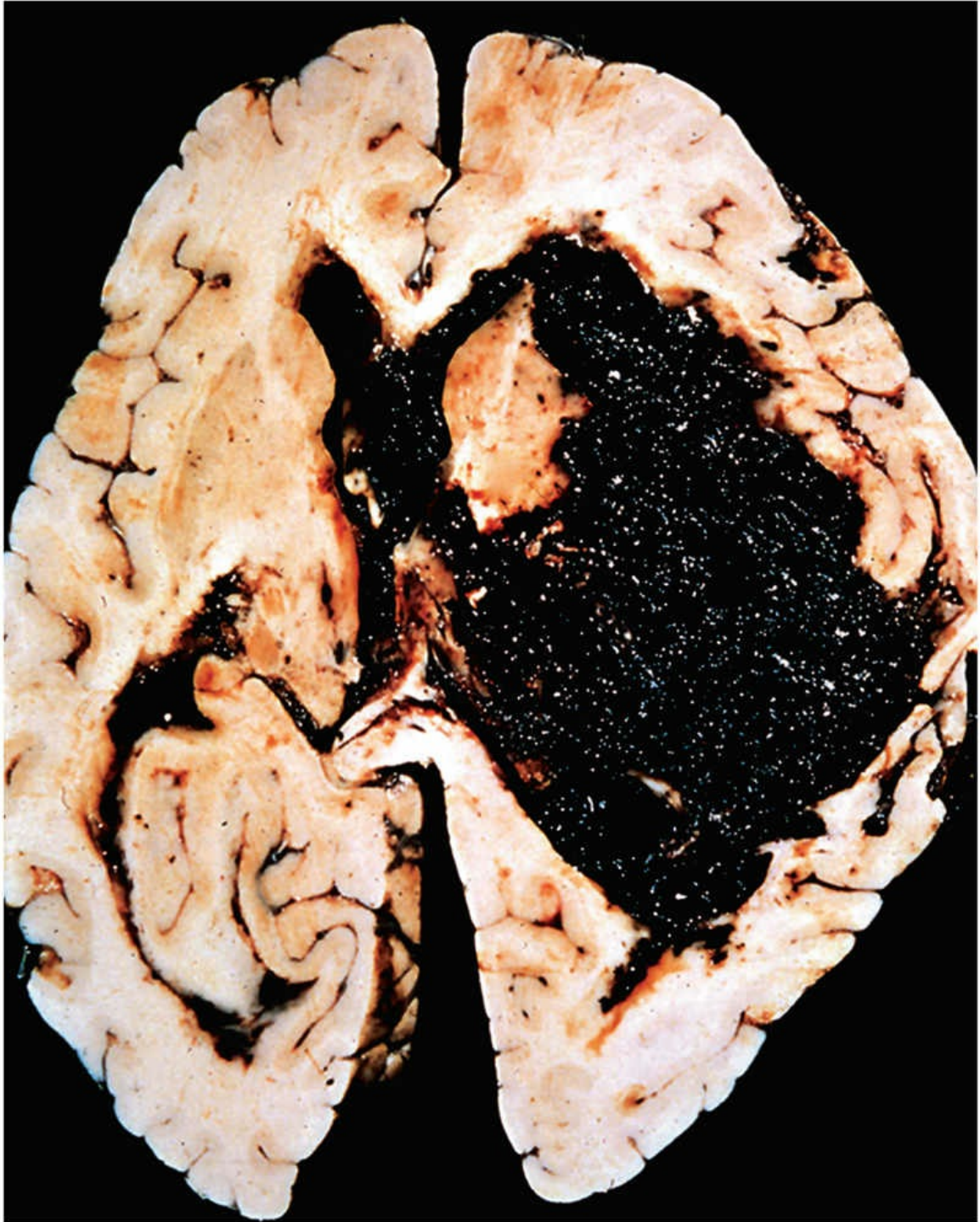



FIGURA 23.8 Hemorragia cerebral. Hemorragia hipertensiva maciça que se rompe no ventrículo lateral.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Na hemorragia intracerebral aguda, o sangue extravasado comprime o parênquima adjacente. Com o tempo, as hemorragias são convertidas em uma cavidade de borda marrom e descolorida. Ao exame microscópico, as lesões iniciais consistem em sangue coagulado circundado por tecido cerebral edematoso, contêm neurônios e células da glia e exibem alterações morfológicas típicas de lesão anóxica. Com o tempo, o edema se resolve, aparecem macrófagos repletos de lipídeos e pigmentos, e a proliferação de astrócitos reativos torna-se visível na periferia da lesão. Os eventos celulares seguem, então, o mesmo curso de tempo observado após o infarto cerebral.

Angiopatia Amiloide Cerebral

A angiopatia amiloide cerebral (AAC) é uma doença em que os mesmos peptídeos amiloidogênicos encontrados na doença de Alzheimer (discutida mais adiante) depositam-se nas paredes dos vasos meníngeos e corticais de médio e pequeno calibres. Os amiloides conferem um aspecto rígido, semelhante a uma tubulação, e se coram com vermelho-congo. A deposição de amiloides enfraquece as paredes dos vasos e aumenta o risco de hemorragias, que têm distribuição diferente das associadas à hipertensão. As hemorragias associadas à AAC geralmente ocorrem nos lobos do córtex cerebral (*hemorragias lobares*). Além dessas hemorragias sintomáticas, a AAC também resulta em pequenas (<1 mm) hemorragias corticais (*micro-hemorragias*).

Hemorragia Subaracnoide e Aneurismas Saculares

A causa mais frequente de hemorragia subaracnoide não traumática clinicamente significativa é a ruptura de um aneurisma sacular (*berry*). A hemorragia no espaço subaracnoide também pode ser resultante de malformação vascular, trauma, ruptura de uma hemorragia intracerebral no sistema ventricular, coagulopatias e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

tumores.

Em cerca de um terço dos casos, a ruptura de um aneurisma sacular ocorre no momento de um aumento agudo da pressão intracraniana, tal como ocorre com o esforço durante a defecação ou no orgasmo sexual. O sangue, sob pressão arterial, é forçado para dentro do espaço subaracnoide e o paciente é acometido por uma dor de cabeça súbita e excruciante (conhecida como *cefaleia em trovoada*, muitas vezes descrita como "a pior dor de cabeça que já tive") e perde rapidamente a consciência. Entre 25% a 50% dos indivíduos afetados morrem em consequência da primeira hemorragia, e sangramentos recorrentes são comuns nos sobreviventes. Não surpreendentemente, o prognóstico piora após cada episódio hemorrágico.

Cerca de 90% dos aneurismas saculares ocorrem na circulação anterior, perto dos principais pontos de ramificação arterial (Fig. 23.9); existem aneurismas múltiplos em 20% a 30% dos casos. Os aneurismas não estão presentes ao nascimento, mas se desenvolvem ao longo do tempo devido a defeitos subjacentes na camada média dos vasos. Existe um risco maior de aneurismas em pacientes com doença renal policística autossômica dominante (Cap. 14) e com distúrbios genéticos envolvendo proteínas da matriz extracelular (p. ex., síndrome de Ehler-Danlos). No geral, cerca de 1,3% dos aneurismas sangram por ano, e a probabilidade de ruptura aumenta proporcionalmente ao tamanho. Por exemplo, aneurismas com diâmetro superior a 1 cm oferecem um risco aproximado de 50% de sangramento por ano. No período inicial após uma hemorragia subaracnoide, há risco adicional de lesão isquêmica decorrente de vasospasmo de outros vasos. A cicatrização e a fibrose meníngea associada, às vezes, obstruem o fluxo de LCR ou interrompem sua reabsorção, levando a hidrocefalia.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Artéria cerebral anterior
Artéria comunicante anterior
40%
Artéria cerebral média
Artéria carótida interna
20%
34%
4%
Artéria comunicante posterior
Artéria cerebral posterior
Artéria basilar

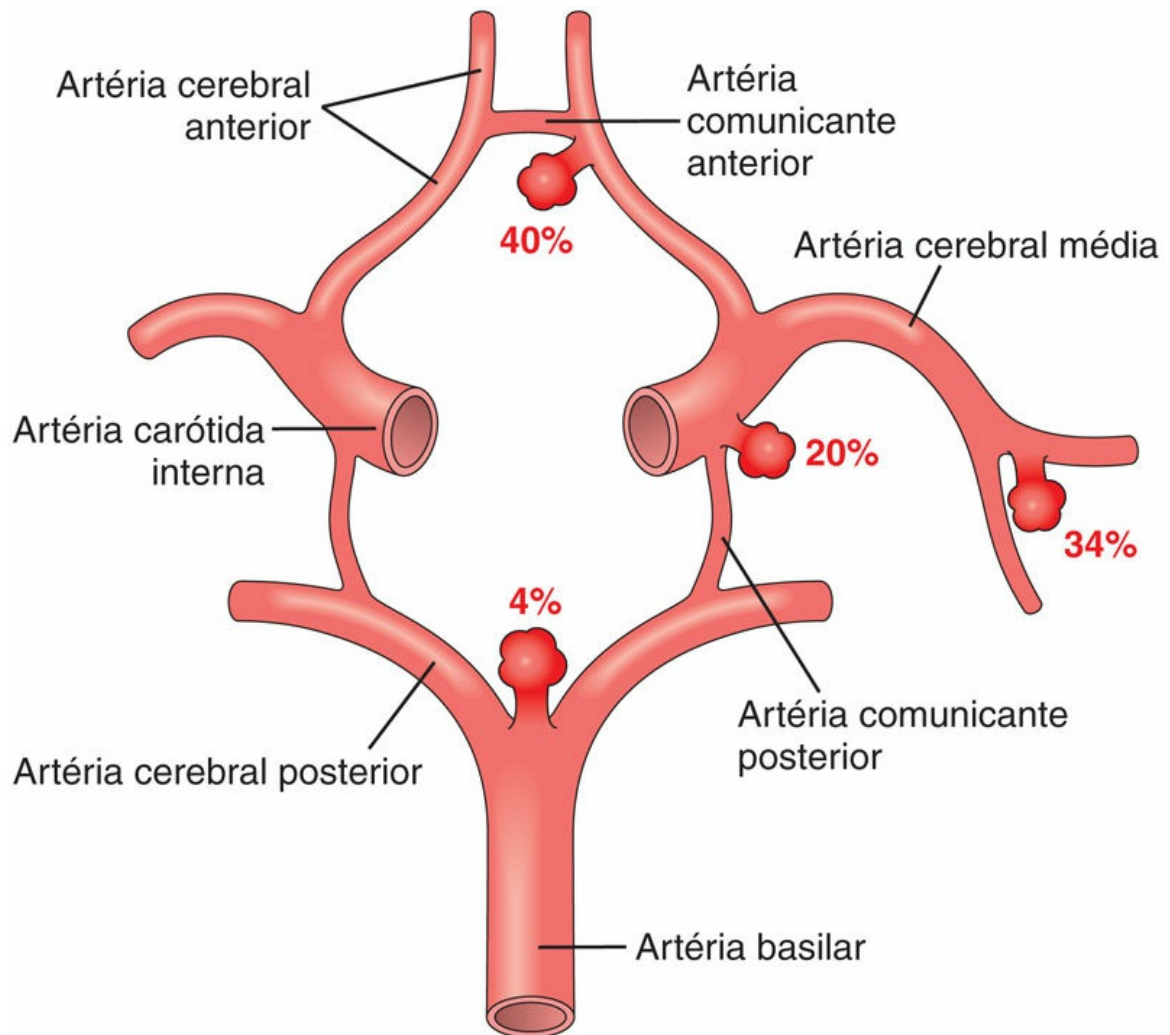



FIGURA 23.9 Locais comuns para aneurismas saculares.

Morfologia

Um aneurisma sacular é a formação de uma evaginação de parede fina de uma artéria (Fig. 23.10). Acima do colo do aneurisma, a parede muscular e a lâmina elástica da íntima estão ausentes, de modo que o saco aneurismático é revestido apenas por uma camada da íntima hialinizada e espessada. A adventícia que cobre o saco é contínua com a da artéria principal. A ruptura geralmente ocorre no ápice do saco, liberando sangue no espaço subaracnoide, parênquima cerebral ou em ambos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

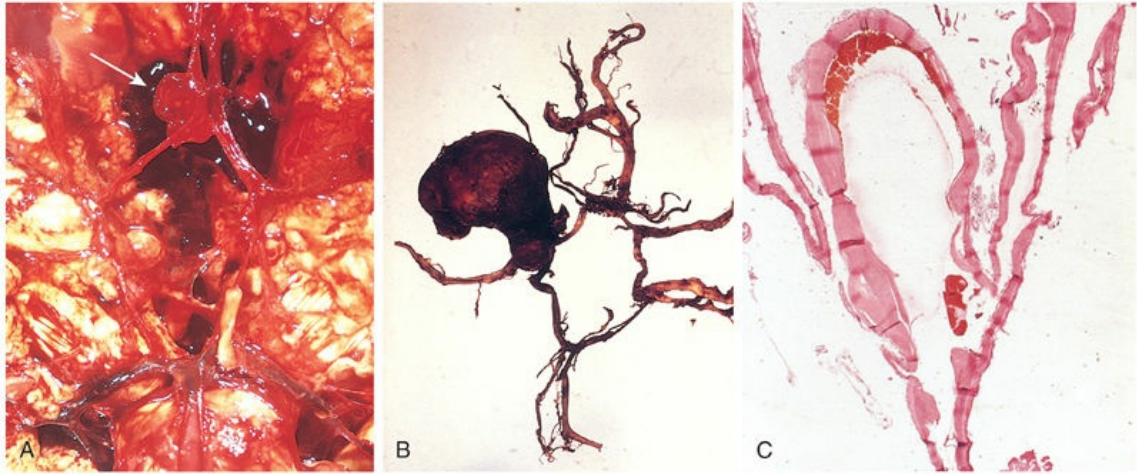



FIGURA 23.10 Aneurismas saculares. (A) Vista da base do cérebro, dissecado para mostrar o círculo de Willis com um aneurisma na artéria cerebral anterior (*seta*). (B) O círculo de Willis é dissecado para mostrar um grande aneurisma. (C) Seção através de um aneurisma sacular mostrando a parede vascular fibrosa hialinizada. Corado com hematoxilina-eosina.

Além dos aneurismas saculares, os aneurismas ateroscleróticos, micóticos, traumáticos e dissecantes também ocorrem intracranialmente. Os últimos três tipos (assim como os aneurismas saculares) são mais frequentemente encontrados na circulação anterior, enquanto os aneurismas ateroscleróticos, na maioria das vezes, são fusiformes e, em geral, envolvem a artéria basilar. Os aneurismas não saculares costumam manifestar-se como um infarto cerebral decorrente de oclusão vascular, em vez de uma hemorragia subaracnoide.

Malformações Vasculares

As malformações vasculares do cérebro são classificadas em quatro tipos principais com base na natureza dos vasos anormais: malformações arteriovenosas (MAVs), malformações cavernosas, telangiectasias capilares e angiomas venosos. As MAVs, as mais comuns, afetam homens duas vezes mais que as mulheres e, na maioria das vezes, manifestam-se entre os 10 e 30 anos de idade, acompanhadas de convulsões, hemorragia intracerebral ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hemorragia subaracnoide. No período neonatal, grandes MAVs podem levar à insuficiência cardíaca congestiva de alto débito devido ao desvio (*shunting*) do sangue das artérias para as veias. *O risco de hemorragia torna a MAV o tipo mais perigoso de malformação vascular*. MAVs múltiplas podem ser vistas no quadro de telangiectasia hemorrágica hereditária, condição autossômica dominante muitas vezes associada a mutações que afetam a via do TGF-β.

Morfologia

As **MAVs** podem envolver os vasos subaracnoides que se estendem até o parênquima cerebral ou ocorrer exclusivamente no cérebro. Ao exame macroscópico, assemelham-se a uma rede emaranhada de canais vasculares semelhantes a vermes (Fig. 23.11). O exame microscópico mostra vasos sanguíneos aumentados, separados por tecido gliótico, muitas vezes com evidência de hemorragia prévia. Alguns vasos podem ser reconhecidos como artérias com lâmina elástica interna duplicada e fragmentada, enquanto outros mostram marcante espessamento ou substituição parcial da camada média por tecido conjuntivo hialinizado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

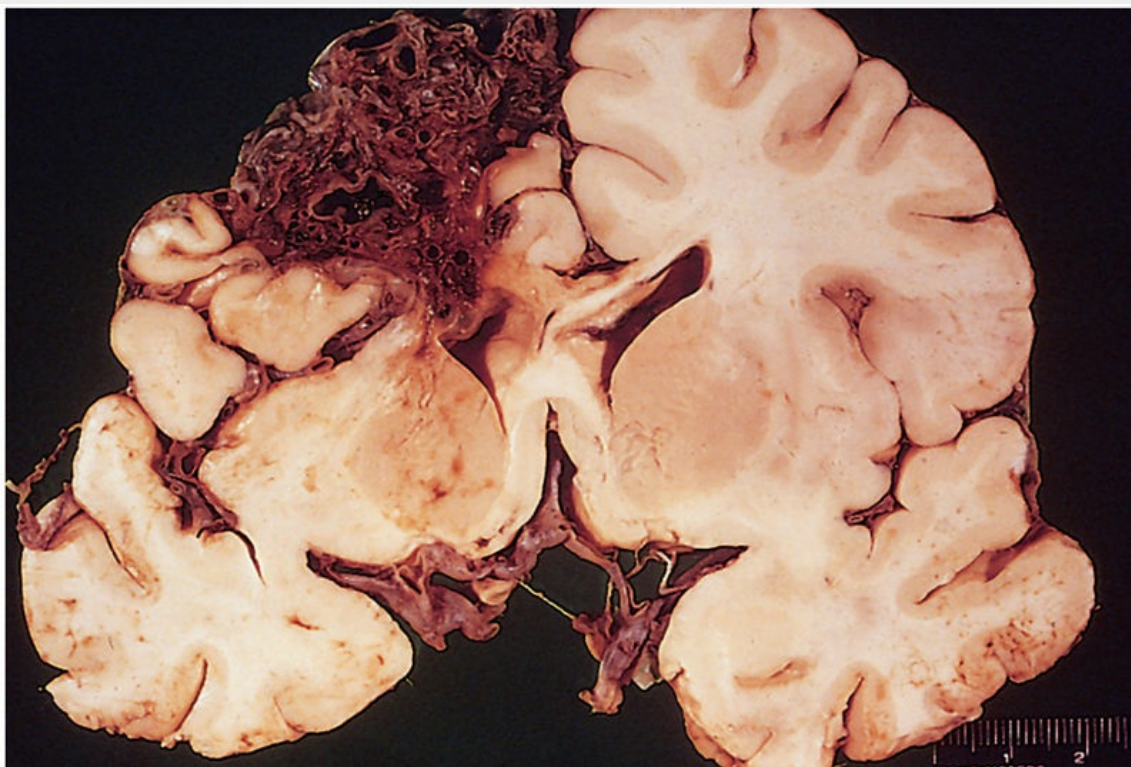



FIGURA 23.11 Malformação arteriovenosa.

As **malformações cavernosas** consistem em canais vasculares distendidos e frouxamente organizados, com finas paredes colagenizadas sem tecido nervoso interveniente. Ocorrem com maior frequência no cerebelo, ponte e regiões subcorticais, e possuem baixo fluxo sanguíneo sem derivação (*shunting*) arteriovenosa significativa. Em geral, focos antigos de hemorragia, infarto e calcificação envolvem os vasos anormais.

As **telangiectasias capilares** são focos microscópicos de canais vasculares de parede fina, dilatados, separados por parênquima cerebral relativamente normal, e ocorrem com maior frequência na ponte. Os **angiomas venosos** (varizes) consistem em agregados de canais venosos ectásicos. Estes dois últimos tipos de malformação vascular apresentam sangramento improvável ou não produzem sintomas, e a maioria é descoberta incidentalmente.

Outras Doenças Vasculares

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença Cerebrovascular Hipertensiva

A hipertensão causa *esclerose arteriolar hialina* das artérias e arteríolas penetrantes profundas que suprem os gânglios da base, a substância branca hemisférica e o tronco encefálico. As paredes arteriolares afetadas ficam enfraquecidas e são mais vulneráveis à ruptura. Em alguns casos, formam-se minúsculos aneurismas (*microaneurismas de Charcot-Bouchard*) nos vasos com menos de 300 μm de diâmetro. Além da hemorragia intracerebral maciça (discutida anteriormente), vários outros processos patológicos estão relacionados com a hipertensão.

- *Lacunas* ou *infartos lacunares* são pequenos infartos cavitários com apenas alguns milímetros de tamanho, encontrados mais comumente na substância cinzenta profunda (gânglios da base e tálamo), na cápsula interna, na substância branca profunda e na ponte. São causados pela oclusão de um único ramo penetrante de uma grande artéria cerebral. Dependendo da sua localização, as lacunas podem ser clinicamente silenciosas ou causar prejuízos neurológicos significativos.
- Pode ocorrer *ruptura dos vasos penetrantes de pequeno calibre*, levando ao desenvolvimento de pequenas hemorragias. Com o tempo, estas hemorragias são reabsorvidas, deixando para trás uma cavidade em forma de fenda (*hemorragia em fenda*) circundada por coloração amarronzada.
- A *encefalopatia hipertensiva aguda* é mais frequentemente associada a aumentos súbitos e prolongados da pressão arterial diastólica, acima de 130 mmHg. Caracteriza-se por aumento da pressão intracraniana e disfunção cerebral global, que se manifesta como dores de cabeça, confusão, vômitos, convulsão e, às vezes, coma. A intervenção terapêutica rápida para reduzir a pressão arterial é essencial. A necrópsia pode exibir edema cerebral, com ou sem herniação transtentorial ou tonsilar. É possível observar microscopicamente petéquias e necrose fibrinoide das arteríolas nas substâncias cinzenta e branca.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Vasculite

Os processos inflamatórios que envolvem vasos sanguíneos podem comprometer o fluxo sanguíneo e causar disfunção ou infarto cerebral. A arterite infecciosa dos pequenos e grandes vasos foi previamente observada, principalmente em associação com a sífilis e a tuberculose, mas hoje é mais frequentemente causada por infecções oportunistas (tais como aspergilose, herpes-zóster ou CMV) no contexto da imunossupressão. Algumas formas sistêmicas de vasculite, como a poliarterite nodosa, podem envolver os vasos cerebrais e causar infartos únicos ou múltiplos. A *angeíte primária do SNC* é uma forma de vasculite que envolve múltiplos vasos parenquimatosos e subaracnoides de pequeno a médio calibre, e caracteriza-se por inflamação crônica, células gigantes multinucleadas (com ou sem formação de granuloma) e destruição das paredes dos vasos. Os indivíduos afetados apresentam encefalopatia difusa, muitas vezes com disfunção cognitiva. O tratamento consiste em administração de agentes imunossupressores.

 Resumo

Doenças cerebrovasculares

- *AVC* é a designação clínica para os déficits neurológicos de início agudo resultantes de lesões vasculares hemorrágicas ou obstrutivas.
- O infarto cerebral se segue à perda de suprimento sanguíneo e pode ser generalizado ou focal, ou pode afetar regiões com suprimento vascular menos robusto (infarto de "zonas limítrofes").
- Os infartos cerebrais focais são, em geral, embólicos; com a subsequente dissolução do êmbolo e reperfusão, um infarto não hemorrágico pode se tornar hemorrágico.
- As hemorragias intraparenquimatosas primárias geralmente se

******ebook converter DEMO Watermarks*******

devem à hipertensão (mais frequentemente na substância branca, na substância cinzenta profunda ou no conteúdo da fossa posterior) ou à angiopatia amiloide cerebral (córtex cerebral).

- A hemorragia subaracnoide espontânea geralmente é causada por uma anomalia vascular estrutural, tal como um aneurisma ou uma malformação arteriovenosa.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Trauma do sistema nervoso central

O trauma no cérebro e na medula espinal é uma causa importante de morte e invalidez. A gravidade e o local da lesão afetam o resultado: a lesão de vários centímetros cúbicos do parênquima cerebral pode ser clinicamente silenciosa (caso ocorra no lobo frontal), gravemente incapacitante (caso afete a medula espinal) ou fatal (envolvendo o tronco encefálico).

Um golpe na cabeça pode ser *penetrante* ou *contuso*, podendo causar uma lesão *aberta* ou *fechada*. A magnitude e a distribuição das lesões cerebrais traumáticas resultantes dependem da forma do objeto que provocou o trauma, da força do impacto e se a cabeça estava ou não em movimento no momento da lesão. Pode ocorrer dano cerebral grave na ausência de sinais externos de lesão na cabeça e, inversamente, lacerações graves e até mesmo fraturas de crânio não indicam necessariamente danos ao cérebro subjacente. Quando o cérebro é danificado, as lesões podem envolver o parênquima, os vasos sanguíneos ou ambos.

Lesões Parenquimatosas Traumáticas

Quando um objeto causa impacto na cabeça, pode ocorrer lesão cerebral no local do impacto – uma *lesão por golpe* – ou oposta ao local do impacto no outro lado do cérebro – uma *lesão por contragolpe*. Tanto as lesões por golpe quanto as por contragolpe são contusões, com aparências macroscópicas e microscópicas comparáveis. Uma *contusão* é causada pelo deslocamento rápido de tecido, rompimento dos canais vasculares e hemorragia subsequente, lesão tecidual e edema. Uma vez que são mais próximas do crânio, as cristas dos giros são a parte do cérebro mais suscetível a lesões traumáticas. As contusões são comuns nas regiões do cérebro sobrejacentes às superfícies rugosas e irregulares do crânio, tais como as regiões orbitofrontais e as pontas do lobo temporal. A penetração do cérebro por um projétil, tal como uma bala ou um fragmento de crânio proveniente de fratura, causa

******ebook converter DEMO Watermarks*******

laceração, com corte tecidual, rompimento vascular e hemorragia.

Morfologia

As contusões são em forma de cunha e apresentam-se com o aspecto mais largo mais próximo do ponto de impacto (Fig. 23.12A). Algumas horas após a lesão, o sangue extravasa por todo o tecido envolvido, por toda a largura do córtex cerebral e para dentro da substância branca e dos espaços subaracnoides. Embora os efeitos funcionais sejam observados precocemente, a evidência morfológica da lesão neuronal (picnose nuclear, eosinofilia citoplasmática, desintegração celular) leva cerca de 24 horas para aparecer. A resposta inflamatória ao tecido lesionado segue o seu curso habitual, com os neutrófilos precedendo o surgimento dos macrófagos. Em contraste com as lesões isquêmicas, nas quais a camada superficial do córtex pode estar preservada, o trauma afeta as camadas superficiais com maior gravidade.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

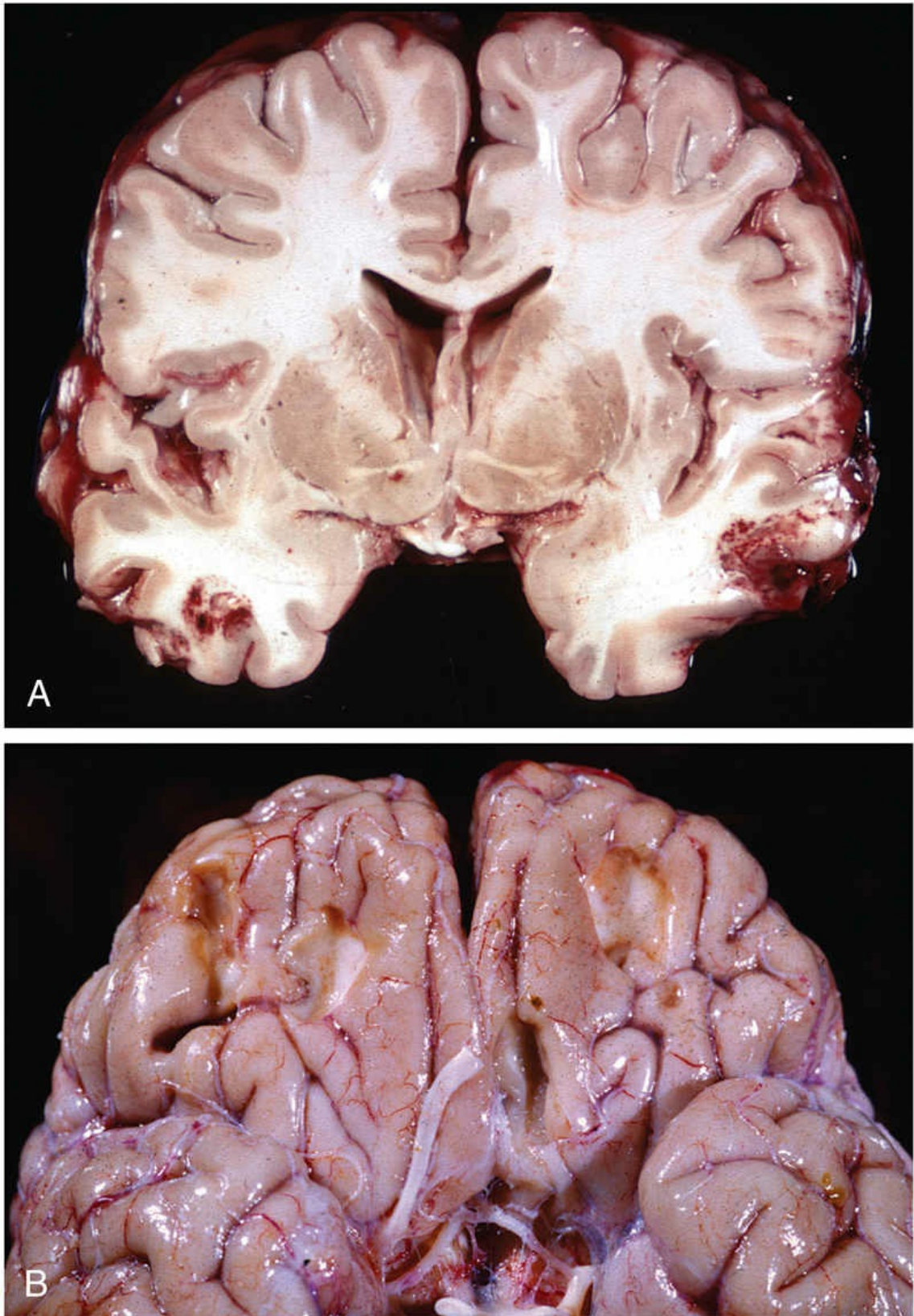



FIGURA 23.12 Trauma cerebral. (A) Contusões agudas estão presentes em ambos os lobos temporais, com áreas de hemorragia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

e ruptura de tecido. (B) Contusões remotas, vistas como as áreas amarelas descoloridas, estão presentes na superfície frontal inferior deste cérebro.

Lesões traumáticas antigas aparecem caracteristicamente como manchas marrom-amareladas deprimidas e retraídas envolvendo as cristas dos giros (Fig. 23.12B). Essas lesões apresentam gliose e macrófagos residuais repletos de hemossiderina.

Embora as contusões sejam mais facilmente vistas, o trauma também pode causar lesões mais sutis aos axônios dentro do cérebro, porém generalizadas (chamadas **lesões axonais difusas**), às vezes com consequências devastadoras. O movimento de uma região do cérebro em relação a outra pode interromper a integridade e a função axonal. A aceleração angular, mesmo na ausência de impacto, pode causar lesão axonal, bem como hemorragia. Acredita-se que cerca de 50% dos pacientes que desenvolvem coma logo após o trauma tenham danos na substância branca e lesão axonal difusa, geralmente na forma de inchaços axonais que aparecem horas após a lesão.

A *concussão* descreve a função cerebral alterada reversível, com ou sem perda de consciência, após lesão na cabeça. A disfunção neurológica transitória característica inclui perda de consciência, parada respiratória temporária e perda dos reflexos. A recuperação neurológica é a norma, embora uma amnésia sobre o evento persista. A patogenia da interrupção súbita da atividade nervosa é desconhecida. Episódios repetidos de concussão podem resultar em déficits neurológicos persistentes e profundos, incluindo comprometimento cognitivo, parkinsonismo e outros, e posterior desenvolvimento de processos neurodegenerativos. Inicialmente descrita em boxeadores (*demência pugilística*), hoje se reconhece que ela ocorre em uma ampla gama de contextos, como em atletas que participam de esportes de contato. Esta síndrome é denominada *encefalopatia traumática crônica* e é caracterizada pelo acúmulo de emaranhados no córtex cerebral e em outras regiões cerebrais (ver a seção "Doenças Neurodegenerativas", mais adiante).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Lesão Vascular Traumática

O trauma do SNC, na maioria das vezes, rompe diretamente as paredes dos vasos, levando à hemorragia (Tabela 23.1). Dependendo do vaso afetado, a hemorragia pode ser *epidural*, *subdural*, *subaracnoide* ou *intraparenquimatosa* (Fig. 23.13A), ocorrendo sozinha ou em combinação. As hemorragias subaracnoides e intraparenquimatosas costumam ocorrer em locais de contusões e lacerações.

Tabela 23.1

Padrões de Lesão Vascular no Sistema Nervoso Central

Localização	Etiologia	Características Adicionais
Espaço epidural	Trauma	Geralmente associado a uma fratura de crânio (em adultos); desenvolvendo rapidamente sintomas neurológicos que requerem intervenção
Espaço subdural	Trauma	O nível de traumatismo pode ser leve; os sintomas neurológicos evoluem lentamente, muitas vezes com um atraso após a lesão
Espaço subaracnoide	Anomalias vasculares (malformação arteriovenosa ou aneurisma)	Início súbito de forte dor de cabeça, muitas vezes com rápida deterioração neurológica; uma lesão secundária pode surgir devido ao vasospasmo
	Trauma	Tipicamente associado a contusões subjacentes
Intraparenquimatoso	Trauma (contusões)	Envolvimento seletivo das cristas dos giros onde o cérebro entra em contato com o crânio (pontas frontal e temporal, superfície orbitofrontal)
	Conversão hemorrágica de um infarto isquêmico	Hemorragias petequiais em uma área de cérebro previamente isquêmico, geralmente seguindo a fita cortical
	Angiopatia amiloide cerebral	Hemorragia "lobar" envolvendo o córtex cerebral, muitas vezes com extensão para dentro do espaço subaracnoide
	Hipertensão	Centrado na substância branca profunda, tálamo, gânglios da base ou tronco encefálico; pode estender-se para dentro do sistema ventricular
	Tumores (primários ou metastáticos)	Associado a gliomas de alto grau ou a certas metástases (melanoma, coriocarcinoma, carcinoma de células renais)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

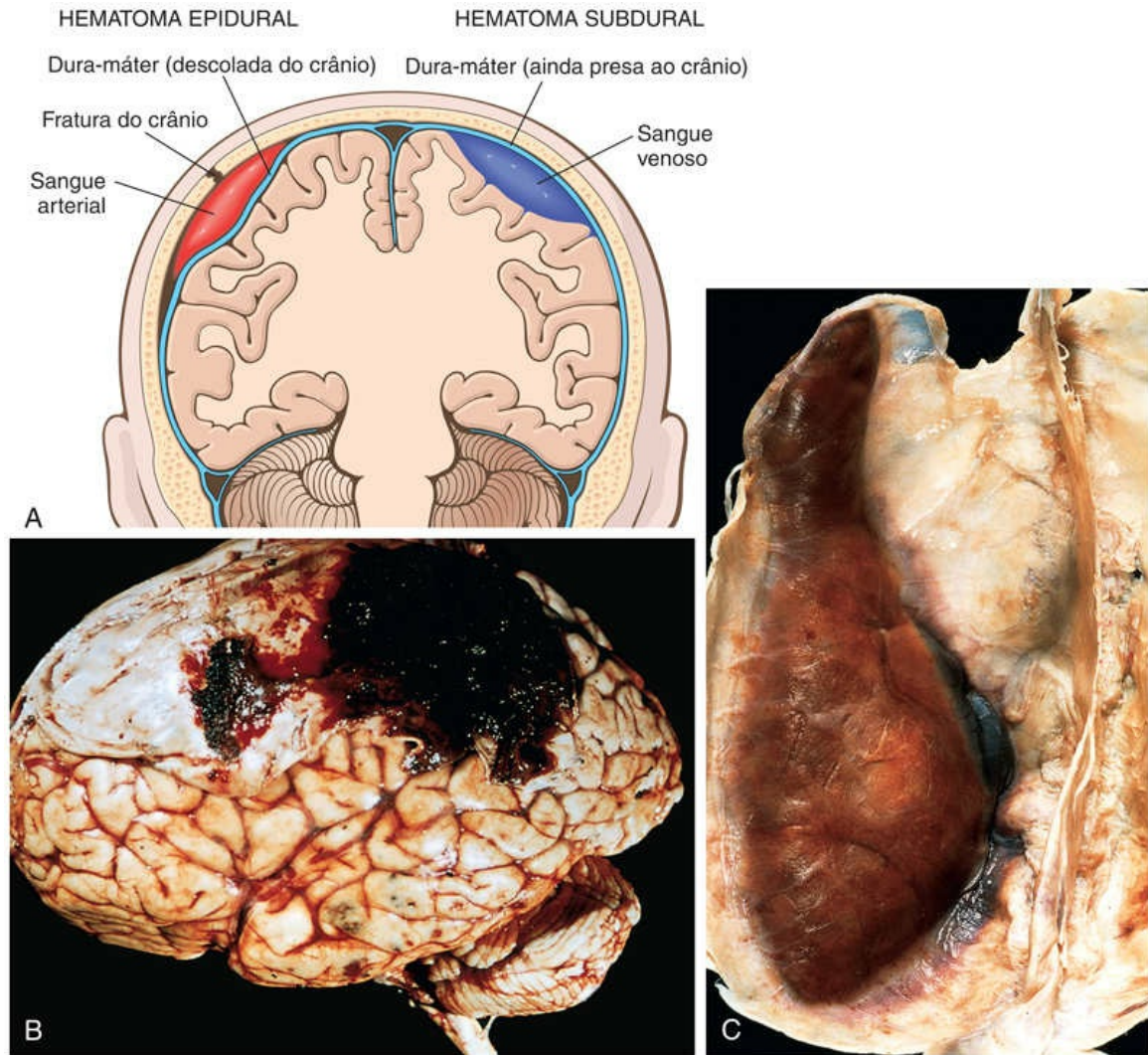



FIGURA 23.13 Hemorragias intracranianas traumáticas. (A) Hematoma epidural (*à esquerda*) no qual a ruptura de uma artéria meníngea, geralmente associada à fratura do crânio, levou ao acúmulo de sangue arterial entre a dura-máter e o crânio. No hematoma subdural (*à direita*), o dano às veias-ponte entre o cérebro e o seio sagital superior levou ao acúmulo de sangue entre as duas camadas da dura-máter. (B) Hematoma epidural cobrindo uma porção da dura-máter. (C) Grande hematoma subdural em organização preso à dura-máter. (B. Cortesia do falecido Dr. Raymond D. Adams, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.)

Hematoma Epidural

Os vasos durais – especialmente a artéria meníngea média – são vulneráveis a lesões traumáticas. Em lactentes, o deslocamento traumático do crânio facilmente deformável pode lacerar um vaso,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mesmo na ausência de uma fratura no crânio. Em contraposição, em crianças e adultos, as lacerações envolvendo os vasos durais surgem quase sempre de fraturas cranianas. Depois que o vaso é lacerado, o sangue se acumula, em função da pressão arterial, e pode dissecar a dura-máter firmemente aderida ao crânio, afastando-a da superfície interna do crânio (Fig. 23.13B), e produzindo um hematoma que comprime a superfície do cérebro. Clinicamente, os pacientes podem permanecer lúcidos por várias horas após o evento traumático antes do desenvolvimento dos sinais neurológicos. Um hematoma epidural pode se expandir rapidamente e constituir uma emergência neurocirúrgica que necessita de drenagem imediata e reparo para evitar a morte.

Hematoma Subdural

O movimento rápido do cérebro durante o trauma pode lacerar as veias-ponte que se estendem dos hemisférios cerebrais através dos espaços subaracnoide e subdural aos seios durais. Seu rompimento produz sangramento para o espaço subdural. Como a camada celular interna da dura-máter é bastante fina e está em estreita proximidade com a camada aracnoide, o sangue parece estar entre a dura e a aracnoide, mas, na realidade, está entre as duas camadas da dura-máter. Em pacientes com atrofia cerebral, as veias-ponte são esticadas e o cérebro tem espaço adicional para se mover, contribuindo para uma maior taxa de hematomas subdurais nas pessoas idosas. Os bebês também são suscetíveis aos hematomas subdurais porque suas veias-ponte possuem paredes finas.

Os hematomas subdurais manifestam-se tipicamente nas primeiras 48 horas após a lesão. São mais comuns ao longo dos aspectos laterais dos hemisférios cerebrais e podem ser bilaterais. Os sinais neurológicos são atribuíveis à pressão exercida sobre o cérebro adjacente. Os sintomas são, na maioria das vezes, não localizados, assumindo a forma de dor de cabeça, confusão e deterioração neurológica lentamente progressiva.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

O hematoma subdural agudo aparece como uma coleção de sangue recém-coagulado sobre o contorno da superfície do cérebro, sem se estender para dentro das profundezas dos sulcos (Fig. 23.13C). O cérebro subjacente é achatado e o espaço subaracnoide, em geral, é claro. Hematomas subdurais organizam-se por lise do coágulo (cerca de 1 semana), crescimento de tecido de granulação da superfície dural para dentro do hematoma (2 semanas) e fibrose (1-3 meses). Os hematomas subdurais costumam voltar a sangrar, presumivelmente devido aos vasos de paredes finas do tecido de granulação, levando a achados microscópicos consistentes com hemorragias em diferentes períodos. Os hematomas subdurais sintomáticos são tratados por remoção cirúrgica do sangue e do tecido reativo associado.

Resumo

Trauma do sistema nervoso central

- Pode ocorrer lesão física cerebral quando a parte interna do crânio entra em contato violento com o cérebro.
- No trauma contuso, pode haver lesão cerebral tanto no ponto original do contato (lesão por golpe) quanto no lado oposto do cérebro (lesão por contragolpe) devido aos impactos com o crânio.
- O deslocamento rápido da cabeça e do cérebro pode lacerar os axônios (lesão axonal difusa), muitas vezes causando déficits neurológicos graves e irreversíveis.
- A laceração traumática dos vasos sanguíneos, dependendo da sua localização, leva a hematoma epidural, subdural ou intraparenquimatoso, bem como hemorragia subaracnoide.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Malformações congênitas e lesão cerebral perinatal

Estima-se em 1% a 2% a incidência de malformações do SNC que dão origem a retardo mental, paralisia cerebral ou defeitos do tubo neural. As malformações do cérebro são mais comuns no contexto dos defeitos congênitos múltiplos. Os insultos pré-natais ou perinatais podem interferir no desenvolvimento normal do SNC ou causar dano tecidual. Durante a gestação, o momento da lesão determina o padrão de malformação, com eventos no início da gestação levando, em geral, a fenótipos mais graves. Mutações que afetam genes que regulam a diferenciação, maturação ou comunicação intercelular de neurônios ou células gliais podem causar malformação ou disfunção do SNC. Além disso, vários produtos químicos e agentes infecciosos possuem efeitos teratogênicos.

Alguns distúrbios do desenvolvimento produzem disfunção neuronal profunda com ausência de anormalidades morfológicas. Os fundamentos genéticos para várias formas de *autismo* surgiram recentemente; muitos dos genes implicados contribuem para o desenvolvimento ou manutenção das conexões sinápticas. *A síndrome de Rett* é um distúrbio dominante ligado ao X associado a mutações no gene que codifica um regulador de modificações epigenéticas da cromatina. O desenvolvimento nas meninas afetadas, inicialmente, é normal, mas os déficits neurológicos que afetam a cognição e o movimento aparecem por volta de 1 a 2 anos de idade.

Malformações

Defeitos do Tubo Neural

Um dos primeiros passos no desenvolvimento do cérebro é a formação do tubo neural, que dá origem ao sistema ventricular, ao cérebro e à medula espinal. **A falha parcial ou reversão do fechamento do tubo neural pode levar a várias malformações, cada**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

qual caracterizada por anormalidades que envolvem o tecido neural, as meninges e os ossos ou tecidos moles sobrejacentes. Coletivamente, os *defeitos do tubo neural* são o tipo mais frequente de malformação do SNC. A deficiência de folato durante o primeiro trimestre de gravidez aumenta acentuadamente o risco por meio de mecanismos incertos e representa uma oportunidade importante para a prevenção, uma vez que a administração de folato para mulheres em idade fértil reduz a incidência de defeitos do tubo neural em até 70%. A combinação de estudos de imagem e de rastreamento materno para a análise de α-fetoproteína elevada aumentou a detecção precoce de defeitos do tubo neural.

Os defeitos do tubo neural incluem:

- Os defeitos mais comuns envolvem a extremidade posterior do tubo neural, a partir da qual se forma a medula espinal. Estes podem variar de defeitos ósseos assintomáticos (e*spinha bífida oculta*) a *espinha bífida*, uma malformação grave consistindo em um segmento plano e desorganizado da medula espinal associado à formação de uma evaginação da meninge sobrejacente.
- A *mielomeningocele* é uma extensão do tecido do SNC através de um defeito na coluna vertebral, que ocorre mais comumente na região lombossacra (Fig. 23.14). Os pacientes têm déficits motores e sensoriais nas extremidades inferiores e problemas no controle intestinal e da bexiga. Os problemas clínicos derivam do segmento anormal da medula espinal e, muitas vezes, são agravados por infecções que se prolongam a partir da pele sobrejacente fina ou ulcerada.
- A *anencefalia* é uma malformação da extremidade anterior do tubo neural que leva à ausência do prosencéfalo e do topo do crânio. Pode haver quantidades variáveis de estruturas da fossa posterior.
- Uma *encefalocele* é um divertículo de tecido do SNC malformado que se estende através de um defeito no crânio. Em geral, envolve a região occipital ou a fossa posterior.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Quando ocorre anteriormente, o tecido cerebral pode se estender para dentro dos seios.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 23.14 Mielomeningocele. As meninges e o parênquima da medula espinal estão incluídos na estrutura semelhante a um cisto, visível logo acima das nádegas.

Malformações do Prosencéfalo

A *microencefalia* descreve o grupo de malformações em que o volume do cérebro é muito pequeno; em geral, também está associada a uma cabeça pequena (*microcefalia*). Possui ampla gama de associações, incluindo anomalias cromossômicas, síndrome alcoólica fetal e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), bem como pelo vírus Zika adquirido no útero. A característica unificadora é a diminuição da geração de neurônios destinados ao córtex cerebral. Durante os estágios iniciais do desenvolvimento do cérebro, à medida que as células progenitoras proliferam na zona ventricular subependimária, o equilíbrio entre as células que deixam a população progenitora para formar o córtex e aquelas que permanecem no grupo proliferativo afeta o número total de neurônios e células gliais geradas. Se muitas células deixam o *pool* progenitor prematuramente, há uma geração inadequada de neurônios maduros, levando a um cérebro pequeno. A *megalencefalia*, volume cerebral excessivo que sempre está associado a uma cabeça grande, é muito menos comum e está associada, principalmente, a distúrbios genéticos raros.

A interrupção da migração e a diferenciação neuronal durante o desenvolvimento podem levar a anormalidades nos giros e na arquitetura neocortical, muitas vezes terminando com os neurônios em localização errada. Mutações em vários genes que controlam a migração resultam em uma variedade de malformações. Um exemplo representativo é a *holoprosencefalia*, caracterizada pela interrupção do padrão normal da linha média. As formas brandas mostram ausência dos bulbos olfatórios e estruturas relacionadas (*arrinencefalia*). Nas formas severas, o cérebro não é dividido em hemisférios ou lobos e pode haver defeitos na linha média facial, tais como ciclopia. As causas genéticas mais conhecidas envolvem mutações, hereditárias ou adquiridas, relacionadas com a perda de função em componentes da via de sinalização Hedgehog.

Outros exemplos incluem perda de giros, que pode ser total (lissencefalia) ou parcial, e aumento do número de giros irregularmente formados (polimicrogiria).

Anomalias da Fossa Posterior

As malformações mais comuns nessa região do cérebro provocam o deslocamento ou a ausência de porções do cerebelo.

- A *malformação de Arnold-Chiari* (malformação de Chiari tipo II)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

combina uma fossa posterior pequena com cerebelo disforme na linha média e uma extensão descendente do vérmis através do forame magno; tipicamente, há presença de hidrocefalia e mielomeningocele lombar.

- A *malformação de Chiari tipo I*, muito mais branda, tem tonsilas cerebelares rebaixadas que se estendem através do forame magno. O excesso de tecido no forame magno resulta na obstrução parcial do fluxo de LCR e compressão da medula, com sintomas de dor de cabeça ou déficits do nervo craniano que, na maioria das vezes, manifestam-se apenas na vida adulta. A intervenção cirúrgica pode aliviar os sintomas.
- A *malformação de Dandy-Walker* é caracterizada por uma fossa posterior aumentada, ausência do vérmis cerebelar e um grande cisto na linha média.

Lesão Cerebral Perinatal

A lesão cerebral que ocorre no período perinatal é uma causa importante de deficiência neurológica na infância. *Paralisia cerebral* é o nome para déficits motores neurológicos não progressivos caracterizados por espasticidade, distonia, ataxia ou atetose e paresia atribuíveis à lesão ocorrida durante os períodos pré-natal e perinatal. Os sinais e sintomas podem não ser aparentes ao nascimento e manifestar-se apenas mais tarde, bem depois do evento causador.

Os dois principais tipos de lesão que ocorrem no período perinatal são as hemorragias e os infartos. Essas lesões diferem das lesões semelhantes em adultos em termos de localização e das reações teciduais que produzem. Em bebês prematuros, há risco maior de *hemorragia intraparenquimatosa* dentro da matriz germinativa, mais frequentemente adjacente ao corno anterior do ventrículo lateral. As hemorragias podem se estender até o sistema ventricular e dali para o espaço subaracnoide, podendo ocasionalmente causar hidrocefalia. Podem ocorrer infartos na substância branca periventricular supratentorial (*leucomalácia periventricular*), especialmente em bebês prematuros. Os resíduos desses infartos são placas calcárias amarelas que consistem em discretas regiões de necrose da substância branca e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

calcificação distrófica (Fig. 23.15). Quando são graves o suficiente para envolver a substância cinzenta e a branca, grandes lesões císticas podem se desenvolver nos hemisférios, condição denominada *encefalopatia multicística*.

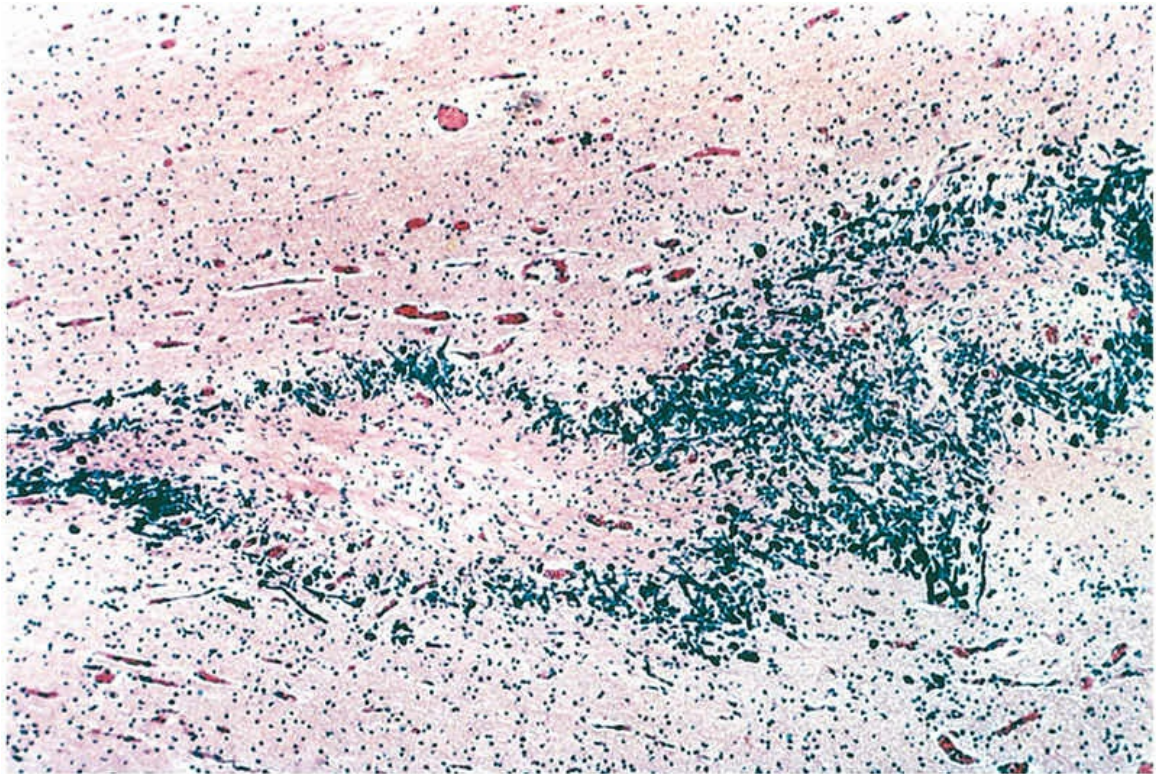



FIGURA 23.15 Lesão cerebral perinatal. Esta amostra obtida de um paciente com leucomalácia periventricular contém um foco central de necrose da substância branca com uma borda periférica de processos axonais mineralizados.

Certas infecções, que podem ser adquiridas de forma transplacentária ou durante o nascimento, têm propensão a causar lesões cerebrais destrutivas. Os agentes deste grupo (comumente referido como *TORCH*) incluem a toxoplasmose e o CMV, que podem resultar em calcificações parenquimatosas juntamente com a lesão tecidual; posteriormente isso será discutido com mais detalhes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Malformações congênitas e lesão cerebral perinatal

- As malformações do cérebro podem ocorrer devido a fatores genéticos ou insultos externos.
- O tempo de desenvolvimento e a posição da lesão determinam seu padrão e características.
- Várias malformações são decorrentes de falha no fechamento do tubo neural, formação inadequada de estruturas neurais e migração neuronal alterada.
- Na maioria das vezes, a lesão cerebral perinatal assume uma das duas formas: (1) hemorragia, geralmente na região da matriz germinativa com risco de extensão para o sistema ventricular; e (2) infartos isquêmicos, levando a leucomalácia periventricular.
- Certas infecções podem afetar o cérebro durante o desenvolvimento, com posterior destruição tecidual e consequências neurológicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Infecções do sistema nervoso

O cérebro e seus revestimentos podem se tornar locais de infecção. Alguns agentes infecciosos têm predileção relativa ou absoluta pelo sistema nervoso (p. ex., raiva), enquanto outros afetam muitos outros órgãos e também o cérebro (p. ex., *Staphylococcus aureus*). O dano ao tecido nervoso pode ser consequência da lesão direta de neurônios ou células gliais pelo agente infeccioso ou pelas toxinas microbianas, ou pode resultar da resposta imune do hospedeiro.

Os agentes infecciosos podem atingir o sistema nervoso por várias rotas:

- A *disseminação hematogênica*, através do suprimento de sangue arterial, é o meio de entrada mais comum. Também pode haver disseminação venosa retrógrada através das anastomoses entre as veias da face e os seios venosos do crânio.
- A *implantação direta* de microrganismos é, quase sempre, decorrente de trauma aberto ou penetrante; casos raros podem ser iatrogênicos, como quando os microrganismos são introduzidos com uma agulha de punção lombar ou em um campo cirúrgico.
- Uma *extensão local* pode ocorrer com infecções do crânio ou da coluna vertebral. As fontes incluem seios paranasais, geralmente o mastoide ou o frontal; dentes infectados; osteomielite craniana ou espinal; e malformações congênitas, tais como meningomielocele.
- Os *nervos periféricos* também podem servir como entrada para alguns patógenos – em particular, vírus como os causadores da raiva e do herpes-zóster.

Os mecanismos básicos da lesão associada a agentes infecciosos são discutidos no Capítulo 9; nas seções a seguir, discutiremos as infecções específicas do sistema nervoso central (Tabela 23.2).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tabela 23.2

Infecções Comuns do Sistema Nervoso Central

Tipo de Infecção	Síndrome Clínica	Organismos Causadores Comuns
Infecções Bacterianas		
Meningite	Meningite piogênica aguda	*Escherichia coli* ou estreptococos do grupo B (bebês)
		Neisseria meningitidis (adultos jovens)
		Streptococcus pneumoniae ou *Listeria monocytogenes* (adultos idosos)
	Meningite crônica	*Mycobacterium tuberculosis*
Infecções localizadas	Abscesso	Estreptococos e estafilococos
	Empiema	Polimicrobiano (estafilococos, bactérias anaeróbicas Gram-negativas)
Infecções Virais		
Meningite	Meningite asséptica aguda	EnterovírusVírus do sarampo (panencefalite esclerosante subaguda)
		Espécies de *Influenza*
		Vírus da coriomeningite linfocítica
Encefalite	Síndromes encefalíticas	Herpes simples (HSV-1, HSV-2)
		Citomegalovírus
		Vírus da imunodeficiência humana
		Poliomavírus JC (leucoencefalopatia multifocal progressiva)
	Encefalite transmitida por artrópodes	Vírus do oeste do Nilo, outras arboviroses
Síndromes do tronco encefálico e coluna vertebral	RomboencefalitePoliomielite espinal	RaivaPólioVírus do oeste do Nilo
Riquétsias, Espiroquetas e Fungos		
Síndromes meningíticas	Febre maculosa das Montanhas Rochosas	*Rickettsia rickettsii*
	Neurossífilis	*Treponema pallidum*
	Doença de Lyme (neuroborreliose)	*Borrelia burgdorferi*
	Meningite fúngica	*Cryptococcus neoformans*
		Candida albicans
Protozoários e Metazoários		
Síndromes meningíticas	Malária cerebralEncefalite amébica	*Plasmodium falciparum*Espécies de *Naegleria*
Infecções localizadas	ToxoplasmoseCisticercose	*Toxoplasma gondii**Taenia solium*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Infecções Epidurais e Subdurais

Os espaços epidural e subdural podem se envolver em infecções bacterianas ou fúngicas, geralmente como consequência de disseminação local direta. Os *abscessos epidurais* têm origem em um foco de infecção adjacente, tal como sinusite ou osteomielite. Quando os abscessos ocorrem no espaço epidural espinal, podem causar compressão da medula espinal e constituem uma emergência neurocirúrgica. Infecções do crânio ou dos seios aéreos também podem se espalhar para o espaço subdural, produzindo um *empiema subdural*. Os espaços aracnoide e subaracnoide subjacentes não costumam ser afetados, mas um empiema subdural grande pode produzir efeito importante. Além disso, uma tromboflebite pode se desenvolver nas veias-ponte que atravessam o espaço subdural, resultando em oclusão venosa e infarto cerebral. A maioria dos pacientes apresenta quadro febril, com dor de cabeça e rigidez do pescoço, e, se não tratados, podem desenvolver sinais neurológicos focais atribuíveis ao local da infecção, além de letargia e coma. Com o tratamento, que inclui drenagem cirúrgica, a resolução do empiema ocorre do lado dural; se a resolução for completa, uma dura-máter espessada pode ser o único achado residual. Com o tratamento imediato, pode-se alcançar a recuperação completa.

Meningite

A *meningite* é um processo inflamatório que envolve as leptomeninges dentro do espaço subaracnoide; se a infecção se espalhar para o tecido cerebral subjacente, é denominada *meningoencefalite*. Esses termos também são usados em quadros não infecciosos, tais como *meningite química*, uma resposta a um agente irritante não bacteriano, tal como *debris* de um cisto epidermoide rompido, e *meningite carcinomatosa*, uma disseminação de células neoplásicas metastáticas para dentro do espaço subaracnoide.

A meningite infecciosa pode ser amplamente dividida em *piogênica aguda* (geralmente bacteriana), *asséptica* (geralmente viral) e *crônica* (geralmente tuberculosa, por espiroquetas ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fúngica). Na maioria das vezes, o exame do LCR é útil para a distinção entre as diversas causas da meningite.

Meningite Piogênica Aguda (Meningite Bacteriana)

As causas mais prováveis da meningite bacteriana variam com a idade do paciente. Em neonatos, organismos comuns são a *Escherichia coli* e estreptococos do grupo B. Em adolescentes e adultos jovens, a *Neisseria meningitidis* é o patógeno mais comum; em idosos, a *Streptococcus pneumoniae* e a *Listeria monocytogenes* são as mais comuns. Em todas as idades, os pacientes costumam apresentar sinais sistêmicos de infecção além de irritação meníngea e comprometimento neurológico, incluindo dor de cabeça, fotofobia, irritabilidade, alteração da consciência e rigidez do pescoço. Uma punção lombar revela pressão aumentada; o exame do LCR mostra neutrófilos abundantes, níveis elevados de proteínas e glicose reduzida. A meningite piogênica não tratada é, muitas vezes, fatal, mas com o diagnóstico imediato e a administração de antibióticos, a maioria dos pacientes pode ser salva.

Morfologia

Na meningite aguda, um exsudato fica evidente dentro das leptomeninges sobre a superfície do cérebro (Fig. 23.16A). Os vasos meníngeos apresentam-se ingurgitados e proeminentes, e as extensões de pus podem ser observadas ao longo dos vasos sanguíneos. Ao exame microscópico, os neutrófilos podem preencher todo o espaço subaracnoide ou, em casos menos graves, podem estar confinados a regiões adjacentes aos vasos sanguíneos leptomeníngeos. Na meningite não tratada, a coloração de Gram revela quantidades variáveis do organismo causador. Um envolvimento intenso das veias leptomeníngeas (flebite) pode levar a oclusão venosa e infarto hemorrágico no cérebro subjacente. Quando a meningite é fulminante, os organismos e as células inflamatórias associadas podem se espalhar para o parênquima do

******ebook converter DEMO Watermarks*******

cérebro (cerebrite focal), levando, às vezes, à formação de abscessos, discutidos posteriormente (Fig. 23.16B). Também pode ocorrer extensão para os ventrículos (ventriculite). Se tratada logo e efetivamente, a meningite resolvida pode deixar pouco ou nenhum resíduo.

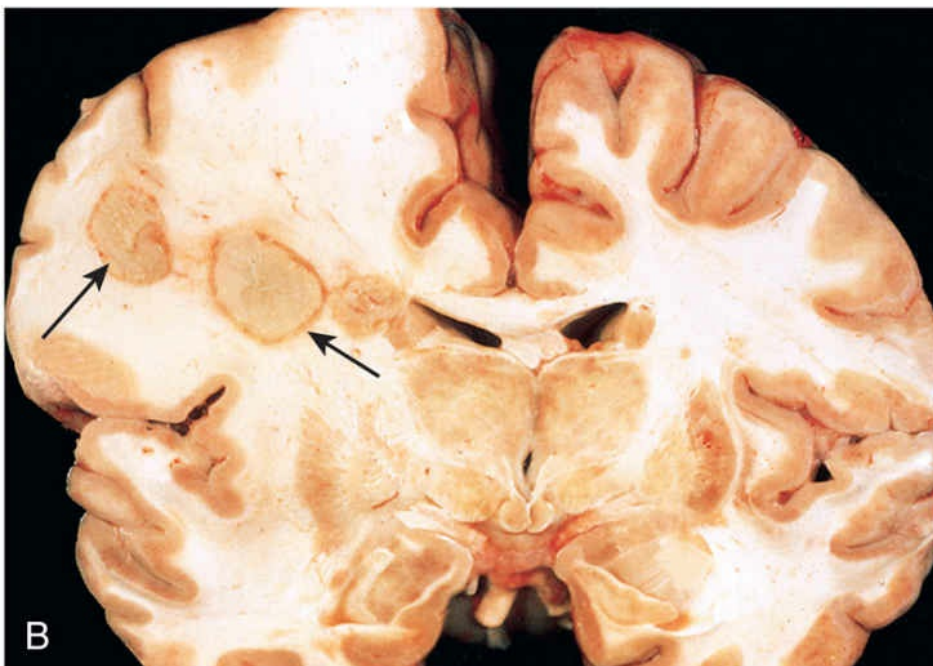
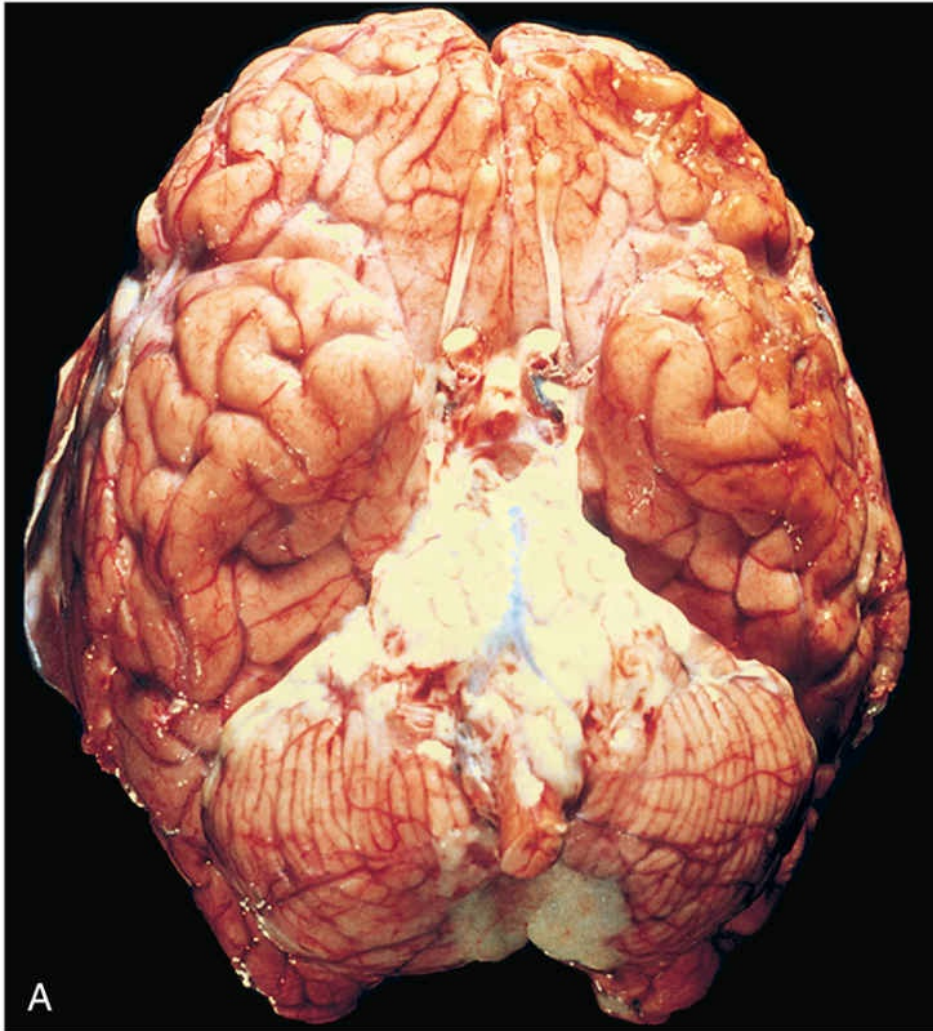
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 23.16 Infecções bacterianas. (A) Meningite piogênica. Uma camada grossa de exsudato supurativo cobre o tronco encefálico e o cerebelo e engrossa as leptomeninges. (B) Abscessos cerebrais na substância branca do lobo frontal *(setas)*. (A. De Golden JA, Louis DN: Images in clinical medicine: acute bacterial meningitis. N Engl J Med 333:364, 1994. Copyright© 1994 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.).

Meningite Asséptica (Meningite Viral)

A *meningite asséptica* é um termo clínico para doença aguda com sinais e sintomas meníngeos suspeitos de serem de origem viral. O curso clínico é menos fulminante que o da meningite piogênica e é, tipicamente, autolimitante. Em contraste com a meningite piogênica, o exame do LCR costuma mostrar linfocitose, elevação moderada do nível de proteínas e nível normal de glicose, sem detecção de bactérias ao cultivo. Embora haja suspeita de um agente viral subjacente, muitas vezes, é difícil identificar o vírus responsável por meio de cultura e métodos sorológicos; a aplicação do sequenciamento de ácidos nucleicos pode mudar nossa compreensão acerca desses casos. Não há achados macroscópicos distintivos, exceto pelo inchaço do cérebro, que é observado apenas em alguns casos. Ao exame microscópico, não há anormalidade reconhecível ou há infiltrado linfocítico leptomeníngeo de intensidade leve a moderada.

Meningite Crônica

Vários patógenos, incluindo micobactérias, algumas espiroquetas e fungos, causam uma meningite crônica; as infecções por esses organismos também podem envolver o parênquima cerebral.

Meningite Tuberculosa

A meningite tuberculosa geralmente se manifesta com sinais e sintomas generalizados de dor de cabeça, mal-estar, confusão mental e vômito. Há apenas aumento moderado na celularidade do LCR, com células mononucleares ou uma mistura de células polimorfonucleares e mononucleares; o nível de proteínas é elevado, muitas vezes

******ebook converter DEMO Watermarks*******

bastante elevado, e o teor de glicose costuma estar moderadamente reduzido ou normal. A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* também pode resultar em uma massa intraparenquimatosa bem circunscrita (*tuberculoma*), que pode estar associada à meningite. A meningite tuberculosa crônica leva a fibrose aracnoide e hidrocefalia, decorrentes da interferência na reabsorção do LCR.

Infecções por Espiroqueta

A *neurossífilis*, um estágio terciário da sífilis, ocorre em cerca de 10% dos indivíduos com infecção por *Treponema pallidum* não tratada. A infecção pelo HIV aumenta o risco de desenvolvimento da neurossífilis e a doença é, em geral, mais agressiva nesse quadro. Há vários padrões de envolvimento do SNC pela sífilis, que podem se apresentar sozinhos ou em combinação.

- A *neurossífilis meningovascular* é uma meningite crônica, geralmente envolvendo a base do cérebro, na maioria das vezes com uma endarterite obliterante rica em células plasmáticas e linfócitos.
- A *neurossífilis parética* provém do envolvimento parenquimatoso por espiroquetas e está associada à perda neuronal e proliferação marcante de células microgliais. Clinicamente, esta forma da doença provoca perda progressiva insidiosa das funções mentais e físicas, alterações de humor (incluindo delírios de grandeza) e, com o tempo, demência grave.
- A *tabes dorsalis* resulta de danos aos nervos sensoriais nas raízes dorsais. As consequências incluem comprometimento do senso de posição articular e ataxia; perda da sensação de dor, levando a danos na pele e nas articulações (*articulações de Charcot*); outros distúrbios sensoriais, particularmente as “dores lancinantes” características; e ausência de reflexos tendinosos profundos.

A neuroborreliose refere-se ao envolvimento do sistema nervoso pela

******ebook converter DEMO Watermarks*******

espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, agente causador da doença de Lyme. Os sinais e sintomas neurológicos são altamente variáveis e incluem meningite asséptica, paralisia do nervo facial, encefalopatia leve e polineuropatias.

Meningite Fúngica

A infecção fúngica do sistema nervoso pode dar origem à meningite crônica e, como acontece com outros agentes patogênicos, pode ser, por vezes, associada à infecção parenquimatosa. A imunossupressão aumenta o risco dessas doenças, mas não é um requisito para que a infecção ocorra. Vários patógenos fúngicos causam doenças no SNC:

- A *Cryptococcus neoformans* pode causar meningite e meningoencefalite, geralmente em um quadro de imunossupressão. Pode ser fulminante e fatal em apenas 2 semanas ou ser indolente, evoluindo ao longo de meses ou anos. O LCR pode apresentar poucas células, porém com níveis elevados de proteínas, e as leveduras encapsuladas mucoides podem ser visualizadas em preparações com tinta nanquim. A extensão para o cérebro acompanha os vasos pelos espaços de Virchow-Robin. À medida que os organismos proliferam, esses espaços se expandem, dando origem a uma aparência de "bolha de sabão" (Fig. 23.17).
- O *Histoplasma capsulatum* costuma envolver o sistema nervoso em um quadro de infecção disseminada. Há risco aumentado de doença no contexto de infecção por HIV. A histoplasmose geralmente causa meningite basilar, com níveis elevados de proteínas no LCR, diminuição leve da glicose e pleocitose linfocítica leve. Podem ocorrer lesões parenquimatosas, principalmente acompanhadas de organismos ao longo dos espaços de Virchow-Robin.
- O *Coccidioides immitis*, um fungo endêmico das regiões desérticas do sudoeste americano, geralmente causa meningite em um quadro de infecção disseminada. O diagnóstico pode ser feito com o exame do LCR quanto a anticorpos específicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Sem tratamento, a meningite coccidioidal produz alta mortalidade.

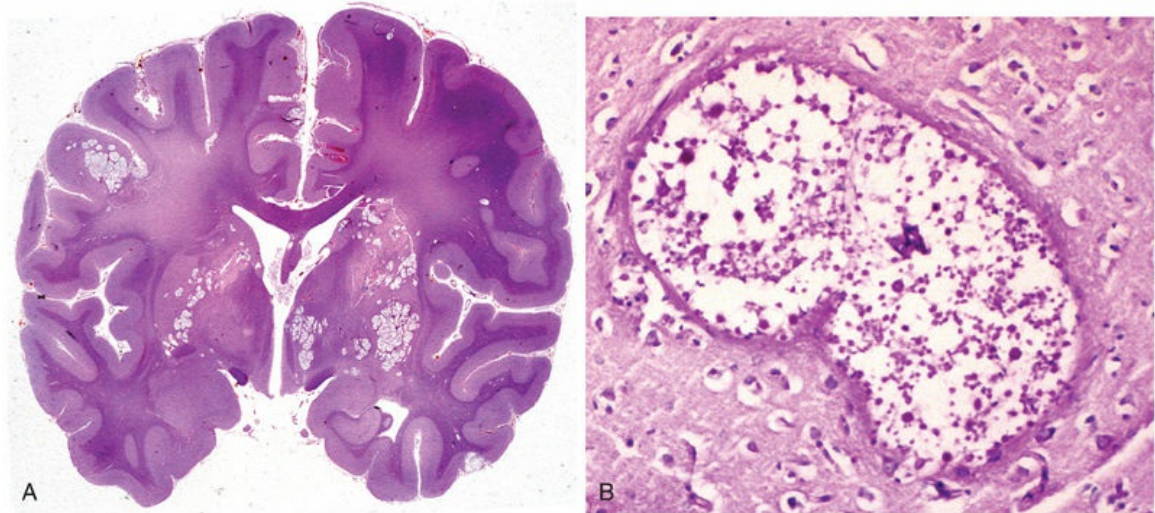



FIGURA 23.17 Infecção criptocócica. (A) Seção de cérebro inteiro mostrando as diversas áreas de destruição tecidual associadas à disseminação de organismos nos espaços perivasculares. (B) Em maior aumento, é possível ver os criptococos nas lesões.

Infecções Parenquimatosas

Toda a gama de agentes patogênicos infecciosos (vírus a parasitas) pode infectar o cérebro, geralmente em padrões característicos. Em geral, as infecções virais são difusas, as infecções bacterianas (quando não associadas à meningite) são localizadas, enquanto outros organismos produzem padrões mistos. Em hospedeiros imunossuprimidos, é típico um envolvimento mais generalizado com qualquer agente.

Abscessos Cerebrais

Os abscessos cerebrais são, na maioria das vezes, causados por infecções bacterianas. Estas podem ser decorrentes da implantação direta de organismos, de uma extensão local a partir de focos adjacentes (mastoidite, sinusite paranasal) ou de disseminação

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hematogênica (geralmente a partir de um local primário no coração, pulmões ou ossos distais, ou após extração dentária). As condições predisponentes incluem *endocardite bacteriana aguda*, a partir da qual são liberados êmbolos sépticos que podem produzir abscessos múltiplos; *doença cardíaca congênita cianótica*, associada a *shunt* da direita para esquerda e perda da filtração pulmonar de organismos; e *infecções pulmonares crônicas*, como a bronquiectasia, que fornecem uma fonte de microrganismos que se espalham hematogenicamente.

Os abscessos são lesões destrutivas discretas com necrose liquefativa central circundada por uma borda de granulação vascularizada e tecido fibroso (Fig. 23.16B). Fora da cápsula fibrosa, há uma zona de gliose reativa. Os pacientes, quase invariavelmente, apresentam déficits focais progressivos, bem como sinais gerais relacionados com o aumento da pressão intracraniana. Embora a contagem de glóbulos brancos e proteínas do LCR possa estar elevada, a punção lombar tem pouco papel no diagnóstico do abscesso cerebral, uma vez que os organismos são mais bem cultivados após a drenagem direta do abscesso. Além disso, se houver um efeito de massa significativo provocado pelo abscesso, a diminuição da pressão do LCR lombar, após a punção lombar, pode resultar em herniação descendente de conteúdo cerebral e deterioração neurológica. Uma fonte de infecção sistêmica ou local pode, ou não, estar aparente. O aumento da pressão intracraniana pode causar herniação cerebral fatal, e a ruptura do abscesso pode levar a ventriculite, meningite e trombose dos seios venosos. A intervenção precoce produz melhores resultados; cirurgia e antibióticos reduzem a taxa de mortalidade, que de outra forma é alta.

Encefalite Viral

A encefalite viral é uma infecção parenquimatosa do encéfalo quase sempre associada à inflamação meníngea (*meningoencefalite*). Enquanto diferentes vírus apresentam padrões variáveis de lesão, as características histológicas mais típicas são infiltrados perivasculares e parenquimatosos de células mononucleares, nódulos microgliais e neuronofagia (Fig. 23.18A-B). Alguns vírus também formam

******ebook converter DEMO Watermarks*******

corpúsculos de inclusão característicos.

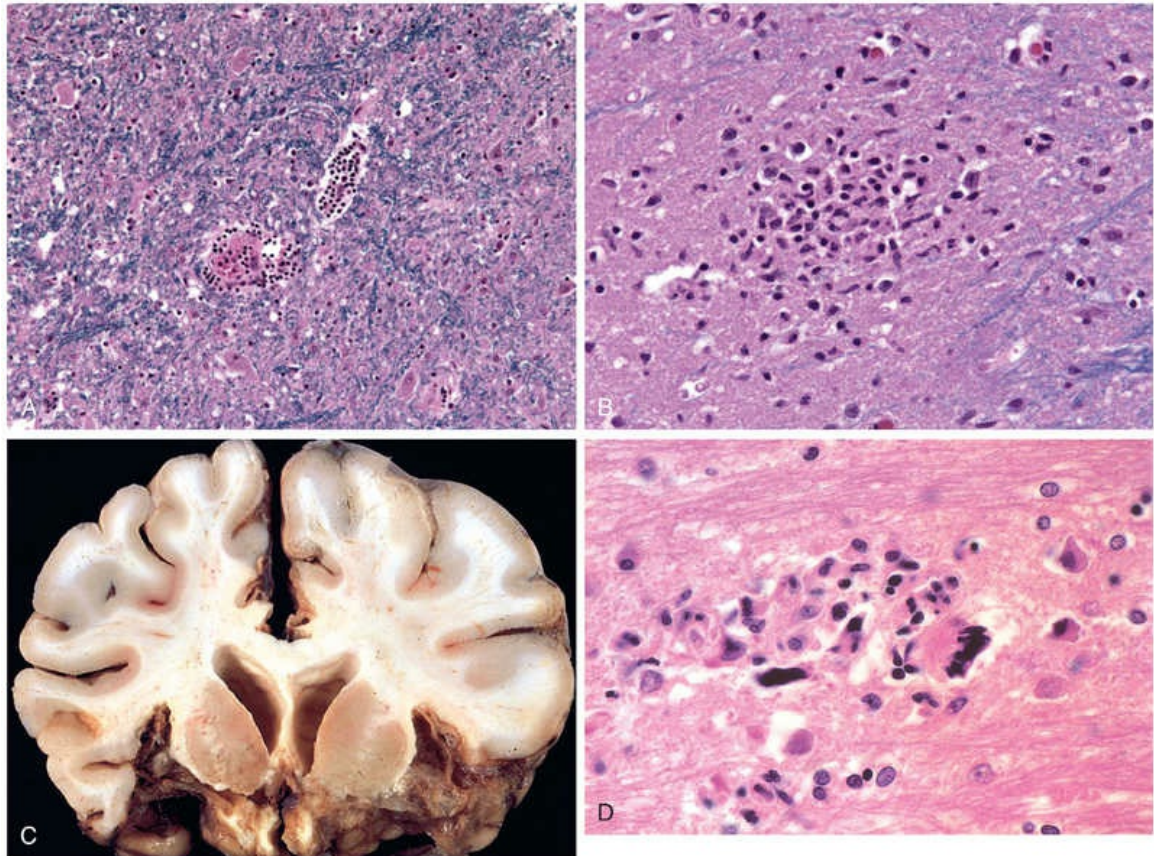



FIGURA 23.18 Infecções virais. (A e B) Achados característicos em muitas formas de meningite viral incluem infiltrado perivascular de linfócitos (A) e nódulos microgliais (B). (C) Encefalite por herpes mostrando extensa destruição dos lobos frontal inferior e temporal anterior. (D) Encefalite por vírus da imunodeficiência humana (HIV). Observe o acúmulo de micróglia formando um nódulo microglial e células gigantes multinucleadas. (C. Cortesia de Dr. T.W. Smith, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts.)

O sistema nervoso é particularmente suscetível a certos vírus, como o vírus da raiva e o poliovírus. Alguns vírus infectam tipos específicos de células do SNC, enquanto outros, preferencialmente, envolvem regiões particulares do cérebro (tais como a região medial dos lobos temporais ou o sistema límbico) que se situam ao longo da via de entrada viral. A infecção viral intrauterina após disseminação transplacentária por rubéola e CMV pode causar lesões destrutivas, e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

o vírus Zika causa anormalidades no desenvolvimento do cérebro. Além da infecção direta do sistema nervoso, o SNC também pode sofrer lesão por mecanismos imunes após infecções virais sistêmicas.

Arbovírus

Os *arbovírus* (vírus transmitidos por artrópodes) são uma causa importante de encefalite epidêmica, especialmente nas regiões tropicais do mundo, e são capazes de causar morbidade grave e alta mortalidade. Entre os tipos mais comumente encontrados estão a encefalite equina do leste e do oeste e a infecção pelo vírus do Nilo Ocidental. Os pacientes desenvolvem sintomas neurológicos generalizados, tais como convulsões, confusão, delírio e estupor ou coma, bem como sinais focais, tais como assimetria de reflexos e paralisias oculares. O LCR geralmente é incolor, mas com pressão ligeiramente elevada e pleocitose neutrofílica precoce, que se converte rapidamente em uma linfocitose; o nível proteico é elevado, mas a glicose é normal. Portanto, o exame do LCR ajuda a distinguir as infecções bacterianas das virais no SNC.

Morfologia

As encefalites causadas por arbovírus produzem um quadro histopatológico semelhante. Caracteristicamente, há meningoencefalite linfocítica perivascular (às vezes com neutrófilos) (Fig. 23.18A). Observa-se necrose multifocal das substâncias cinzenta e branca, muitas vezes associada à neuronofagia, fagocitose de *debris* neuronais, bem como coleções localizadas de micróglia, denominadas **nódulos microgliais** (Fig. 23.18B). Nos casos graves, pode haver vasculite necrosante com hemorragias focais associadas.

Herpes-vírus

A encefalite causada pelo HSV-1 pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas é mais comum em crianças e adultos jovens. Em geral,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

manifesta-se com alterações no humor, memória e comportamento, refletindo o acometimento dos lobos frontal e temporal. A encefalite recorrente por HSV-1 associa-se, por vezes, a mutações herdadas que interferem na sinalização do receptor *toll-like* (especificamente a do TLR-3), que tem papel importante na defesa antiviral.

Morfologia

A encefalite causada pelo herpes começa (e afeta de forma mais severa) nas regiões inferior e medial dos lobos temporais e giros orbitais dos lobos frontais (Fig. 23.18C). A infecção é necrosante e, muitas vezes, hemorrágica em regiões gravemente afetadas. Infiltrados inflamatórios perivasculares costumam estar presentes, e grandes inclusões virais intranucleares eosinofílicas (corpúsculos de Cowdry tipo A) podem ser encontradas nos neurônios e células gliais.

O HSV-2 também afeta o sistema nervoso, geralmente na forma de meningite em adultos. A encefalite grave disseminada ocorre em muitos neonatos nascidos por parto vaginal de mulheres com infecções genitais primárias ativas causadas por HSV.

O vírus varicela-zóster (VZV) causa varicela durante a infecção primária, geralmente sem evidência de envolvimento neurológico. O vírus estabelece uma infecção latente nos neurônios dos gânglios da raiz dorsal. A reativação em adultos manifesta-se como uma erupção vesicular cutânea dolorosa na distribuição de um ou alguns dermátomos (*cobreiro*). Este, em geral, é um processo autolimitado, mas pode haver uma síndrome de dor persistente na região afetada (*neuralgia pós-herpética*). O VZV também pode causar arterite granulomatosa, que pode levar a infarto dos tecidos. Em pacientes imunossuprimidos, pode ocorrer encefalite aguda por herpes-zóster. Os corpos de inclusão podem ser encontrados nas células gliais e neurônios.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Citomegalovírus

O CMV infecta o sistema nervoso em fetos e indivíduos imunossuprimidos. Todas as células do SNC (neurônios, células gliais, epêndima e endotélio) são suscetíveis à infecção. A infecção intrauterina causa necrose periventricular, seguida mais tarde por microcefalia com calcificação periventricular. Quando adultos são infectados, o CMV produz encefalite subaguda, que também é frequentemente mais severa na região periventricular. As lesões podem ser hemorrágicas e contêm típicas células portadoras de inclusão viral.

Poliovírus

O poliovírus é um enterovírus que, em geral, causa gastroenterite subclínica ou leve; em uma pequena fração dos casos, ele invade secundariamente o sistema nervoso e danifica neurônios motores da medula espinal e tronco encefálico (*poliomielite paralítica*). A perda de neurônios motores resulta em uma paralisia flácida com atrofia muscular e hiporreflexia na região correspondente do corpo. Na doença aguda, a morte pode ocorrer por paralisia dos músculos respiratórios. Muito tempo após a infecção ter se resolvido, tipicamente 25 a 35 anos após a doença inicial, pode surgir uma *síndrome pós-pólio* que ainda é mal compreendida, com fraqueza progressiva associada à diminuição da massa muscular e dor. A fraqueza reemergente tem a mesma distribuição que a da poliomielite anterior.

Vírus da Raiva

A raiva é uma infecção encefalítica fatal transmitida aos seres humanos por animais raivosos, geralmente com uma mordida. Vários mamíferos são reservatórios naturais. A exposição a algumas espécies de morcegos, mesmo sem evidência de mordida, também é um fator de risco. O vírus entra no SNC subindo pelos nervos periféricos a partir do local da ferida, e o período de incubação (geralmente alguns meses) depende da distância entre a ferida e o cérebro. A doença se manifesta inicialmente com sintomas não específicos de mal-estar, dor

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de cabeça e febre. À medida que a infecção avança, o paciente apresenta uma excitabilidade extraordinária do SNC; o menor toque é doloroso, com respostas motoras violentas que progridem para convulsões. A contratura da musculatura faríngea pode criar aversão à deglutição, até mesmo à água (*hidrofobia*). Períodos de mania e estupor progridem para o coma e, com o tempo, para a morte, tipicamente por insuficiência respiratória.

Vírus da Imunodeficiência Humana

Nos primeiros 15 anos após o reconhecimento da AIDS, alterações neuropatológicas foram demonstradas na necrópsia em até 80% a 90% dos casos, devido aos efeitos diretos do vírus sobre o sistema nervoso (*encefalite por HIV*), além das infecções oportunistas e linfoma primário do SNC. A introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (*highly active anti-retroviral therapy* – HAART) diminuiu a frequência desses efeitos secundários da infecção pelo HIV. No entanto, a disfunção cognitiva, que varia de demência leve a total, que é agrupada sob a denominação geral de *alteração neurocognitiva associada ao HIV* (*HIV-associated neurocognitive disorder* – HAND) continua a ser uma fonte de morbidade. Acredita-se que esta síndrome seja decorrente da infecção de células microgliais do cérebro pelo HIV e da ativação das respostas imunes inatas. A lesão neuronal provavelmente tem origem em uma combinação da inflamação induzida por citocinas e dos efeitos tóxicos das proteínas derivadas do HIV.

A meningite asséptica ocorre dentro de 1 a 2 semanas após o início da infecção primária por HIV em cerca de 10% dos pacientes; os anticorpos contra o HIV podem ser demonstrados e o vírus pode ser isolado do LCR. Os poucos estudos neuropatológicos das fases inicial e aguda da invasão sintomática ou assintomática pelo HIV no sistema nervoso mostraram meningite linfocítica branda, inflamação perivascular e alguma perda de mielina nos hemisférios.

Quando se inicia uma terapia anti-HIV eficaz no quadro de infecção estabelecida, há risco de envolvimento neurológico associado à *síndrome inflamatória de reconstituição imune* (SIRI). As manifestações neurológicas incluem comprometimento cognitivo de rápida evolução

******ebook converter DEMO Watermarks*******

e edema cerebral. A patogenia da SIRI não é clara, mas acredita-se ser decorrente da ativação de uma resposta inflamatória previamente suprimida provocada pelo tratamento efetivo da infecção pelo HIV. A SIRI costuma estar associada à presença de uma infecção oportunista do SNC, seja micobacteriana, fúngica ou viral, embora também possa ocorrer na ausência de qualquer outra doença incitante.

Morfologia

A encefalite por HIV é um processo inflamatório crônico com **nódulos microgliais** amplamente distribuídos, às vezes com focos associados de necrose tecidual e gliose reativa (Fig. 23.18D). Os nódulos microgliais também são encontrados circundando pequenos vasos sanguíneos, que apresentam células endoteliais anormalmente proeminentes e macrófagos perivasculares espumosos ou carregados de pigmento. Essas alterações são especialmente proeminentes na substância branca subcortical, diencéfalo e tronco encefálico. Um componente importante do nódulo microglial são as **células multinucleadas** derivadas de macrófagos. Em alguns casos, também há um distúrbio da substância branca, caracterizado por áreas multifocais ou difusas de mielina descorada, inchaço axonal e gliose. O HIV está presente em macrófagos CD4+ mononucleares e multinucleares e na micróglia.

Ao contrário da encefalite por HIV, as lesões cerebrais provocadas pela SIRI podem estar associadas a um infiltrado de células T CD8 + , tanto em torno dos vasos sanguíneos quanto difusamente no parênquima, na ausência de carga de HIV significativa ou de células multinucleadas.

Poliomavírus e Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é causada pelo vírus JC, um poliomavírus que infecta preferencialmente oligodendrócitos, resultando em desmielinização à medida que essas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

células sofrem lesão e morrem. A maioria das pessoas mostra evidências sorológicas de exposição ao vírus JC durante a infância, e acredita-se que a LMP seja decorrente da reativação do vírus, uma vez que a doença se restringe a indivíduos imunossuprimidos. Os pacientes desenvolvem sinais e sintomas neurológicos focais e implacavelmente progressivos; os estudos de imagem mostram lesões extensas, muitas vezes multifocais, na substância branca hemisférica ou cerebelar.

Morfologia

As lesões são áreas irregulares e mal definidas de destruição da substância branca que aumentam de tamanho à medida que a doença progride (Fig. 23.19). Cada lesão é uma área de desmielinização, no centro da qual estão espalhados macrófagos carregados de lipídeos e um número reduzido de axônios. Nas bordas da lesão, podem ser observados núcleos de oligodendrócitos bastante aumentados, cuja cromatina foi substituída por inclusões virais anfofílicas de aparência vítrea. O vírus também infecta astrócitos, dando origem a formatos gigantes bizarros com núcleos irregulares, hipercromáticos e, às vezes, múltiplos, que podem ser confundidos com um tumor.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

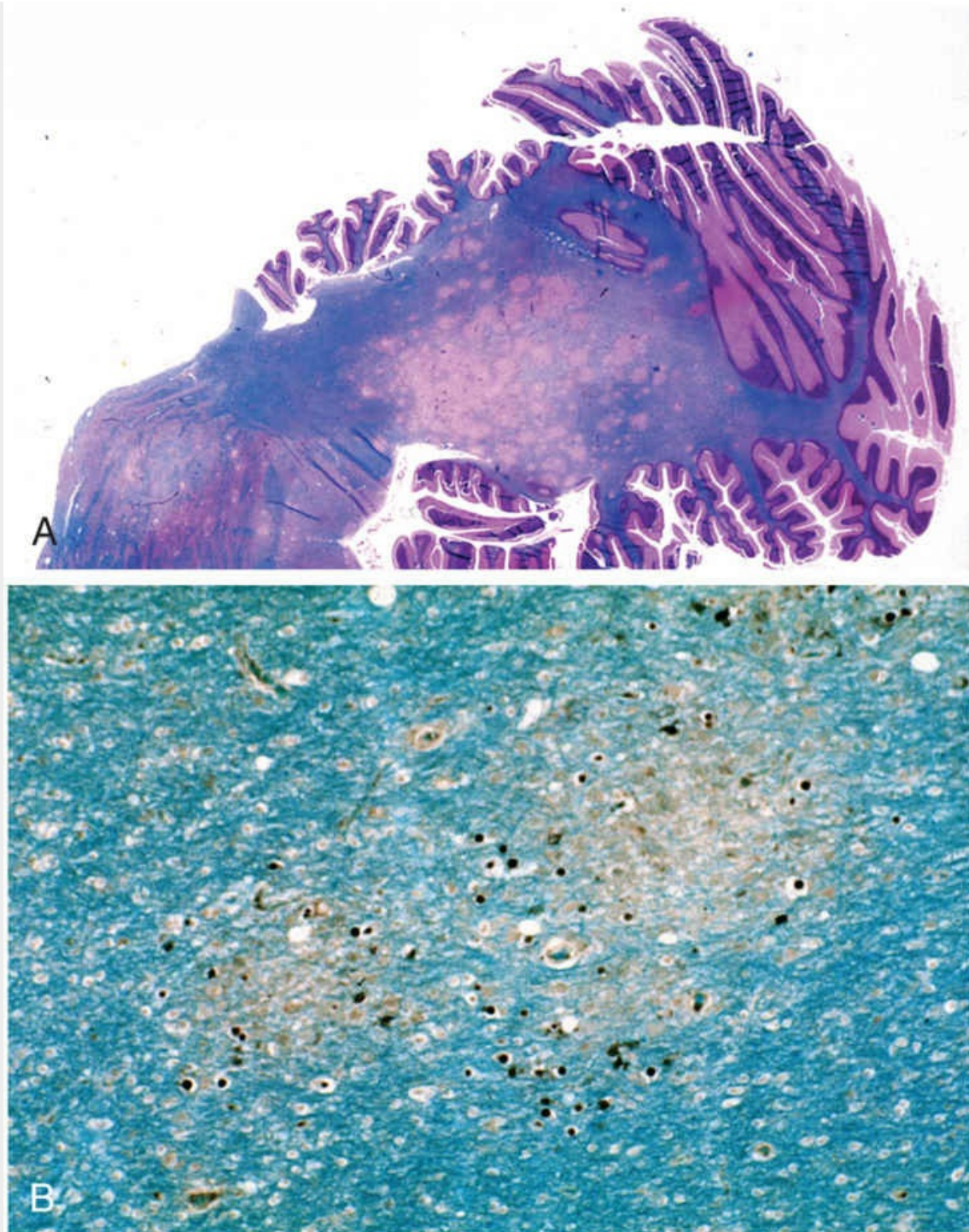



FIGURA 23.19 Leucoencefalopatia multifocal progressiva. (A) Seção corada para mielina mostrando áreas irregulares e mal definidas de desmielinização que se tornam confluentes em algumas regiões. (B) Núcleos aumentados de oligodendrócitos com marcação para antígenos virais envolvem uma área de perda inicial de mielina.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Encefalite Fúngica

As infecções fúngicas geralmente produzem granulomas ou abscessos parenquimatosos, muitas vezes associados à meningite. As infecções fúngicas mais comuns apresentam os seguintes padrões diferenciados:

- A *Candida albicans* costuma produzir múltiplos microabscessos, com ou sem formação de granuloma.
- A *mucormicose*, causada por vários fungos pertencentes à ordem *Mucorales*, apresenta-se tipicamente como uma infecção da cavidade nasal ou sinusal de um paciente diabético com cetoacidose. Pode se propagar para o cérebro por invasão vascular ou por extensão direta através da placa cribriforme. A propensão do Mucor para invadir o cérebro diretamente o separa de outros fungos, que atingem o cérebro por disseminação hematogênica a partir de locais distantes.
- O *Aspergillus fumigatus* tende a causar um padrão distinto de infartos hemorrágicos sépticos generalizados devido à sua marcada predileção pela invasão da parede dos vasos sanguíneos e subsequente trombose.

Outras Meningoencefalites

Embora uma grande variedade de outros organismos possa infectar o sistema nervoso e seus revestimentos, apenas três entidades relativamente comuns são aqui consideradas.

Toxoplasmose Cerebral

A infecção cerebral pelo protozoário *Toxoplasma gondii* pode ocorrer em adultos imunossuprimidos ou em recém-nascidos que adquirem o organismo transplacentariamente de uma mãe com infecção ativa. As consequências incluem a tríade que consiste em *coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas*. Em adultos, os sintomas clínicos são subagudos, evoluindo ao longo de semanas, e podem ser focais ou difusos. Devido à inflamação e à ruptura da barreira hematoencefálica nos locais de infecção, os estudos de imagem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mostram, frequentemente, edema associado a lesões com reforço anelar.

Morfologia

Quando a infecção é adquirida em adultos imunossuprimidos, o cérebro mostra abscessos, frequentemente múltiplos, envolvendo, na maioria das vezes, o córtex cerebral (perto da junção entre as substâncias cinzenta e branca) e núcleos cinzentos profundos. As lesões agudas consistem em focos centrais de necrose cercados por inflamação aguda e crônica, infiltração de macrófagos e proliferação vascular. Tanto taquizoítos livres quanto bradizoítos encistados podem ser encontrados na periferia dos focos necróticos (Fig. 23.20).

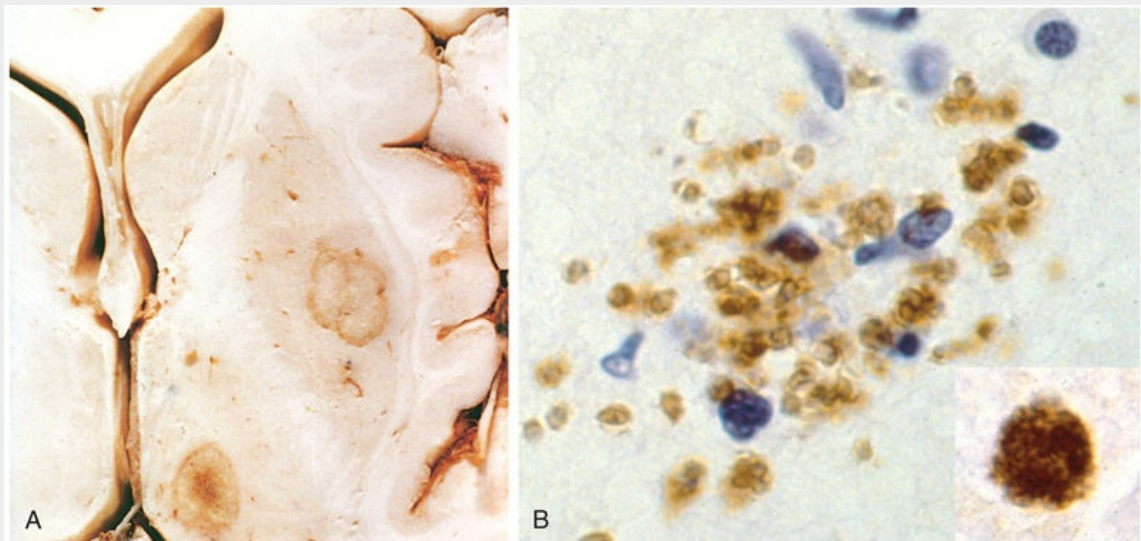



FIGURA 23.20 Infecção por *Toxoplasma*. (A) Os abscessos estão presentes no putâmen e no tálamo. (B) Os taquizoítos livres são demonstrados por coloração imuno-histoquímica. *Destaque*, bradizoítos estão presentes como um pseudocisto, novamente realçado por coloração imuno-histoquímica.

Cisticercose

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A cisticercose é a consequência de uma infecção em estágio final pela tênia *Taenia solium*. Se ingeridos, os organismos larvários deixam o lúmen do trato gastrointestinal, onde, de outra forma, se tornariam tênias maduras, e encistam. Os cistos podem ser encontrados em todo o corpo e são comuns no cérebro e no espaço subaracnoide. A cisticercose manifesta-se tipicamente como uma lesão tipo massa e pode causar convulsões. Os sintomas podem se intensificar quando o organismo encistado morre, tal como ocorre após tratamento.

O organismo é encontrado dentro de um cisto de revestimento liso. A parede do corpo e os ganchos da região da boca são mais comumente reconhecidos. A morte do organismo encistado pode produzir intensa reação inflamatória no cérebro circundante, muitas vezes incluindo eosinofilia e gliose acentuada.

Amebíase

A *meningoencefalite amébica* manifesta-se com diferentes síndromes clínicas, dependendo do patógeno responsável. A *Naegleria fowleri*, associada ao nado em lagoas de água doce morna estagnada, causa encefalite necrosante rapidamente fatal. Por outro lado, várias espécies de *Acanthamoeba* causam meningoencefalite granulomatosa crônica.

Doenças Causadas por Príons

As doenças priônicas são um grupo de doenças infecciosas nas quais o agente causador é uma forma anormal de proteína celular. Estas incluem formas esporádicas, familiares, iatrogênicas e variantes da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD), bem como doenças animais como *scrapie* ovino e a encefalopatia espongiforme bovina (“doença da vaca louca”). A proteína causadora, denominada *proteína priônica* (PrP), pode sofrer uma mudança conformacional de sua forma normal (PrP^{c}) para uma conformação anormal chamada PrP^{sc} (*sc* é proveniente do termo *scrapie*). A PrP costuma ser rica em alfa-hélices, mas a PrP^{sc} tem alto teor de folhas-beta, uma característica que a torna resistente à proteólise (daí um termo alternativo para a forma patogênica, a PrP^{res}

******ebook converter DEMO Watermarks*******

– ou seja, resistente à protease). Mais importante, quando a PrP^{sc} interage fisicamente com as moléculas da PrP, ela induz a adoção da conformação PrP^{sc} (Fig. 23.21), uma propriedade que explica a natureza "infecciosa" da PrP^{sc}. Ao longo do tempo, esse processo autoamplificador leva ao acúmulo de uma carga elevada de moléculas de PrP^{sc} patogênicas no cérebro. Certas mutações no gene que codifica a PrP^{c} (*PRNP*) aceleram a taxa de mudança conformacional espontânea, variantes tais que são associadas às formas familiares de início lento da doença priônica (doença de Creutzfeldt-Jakob familiar [fCJD]). A PrP^{c} também pode mudar sua conformação espontaneamente (mas a uma taxa extremamente baixa), sendo responsável pelos casos de doença priônica esporádica (doença de Creutzfeldt- Jakob esporádica [sCJD]). O acúmulo de PrP^{sc} no tecido neural parece ser a causa da lesão celular, mas os mecanismos subjacentes às alterações citopatológicas e à eventual morte neuronal ainda são desconhecidos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

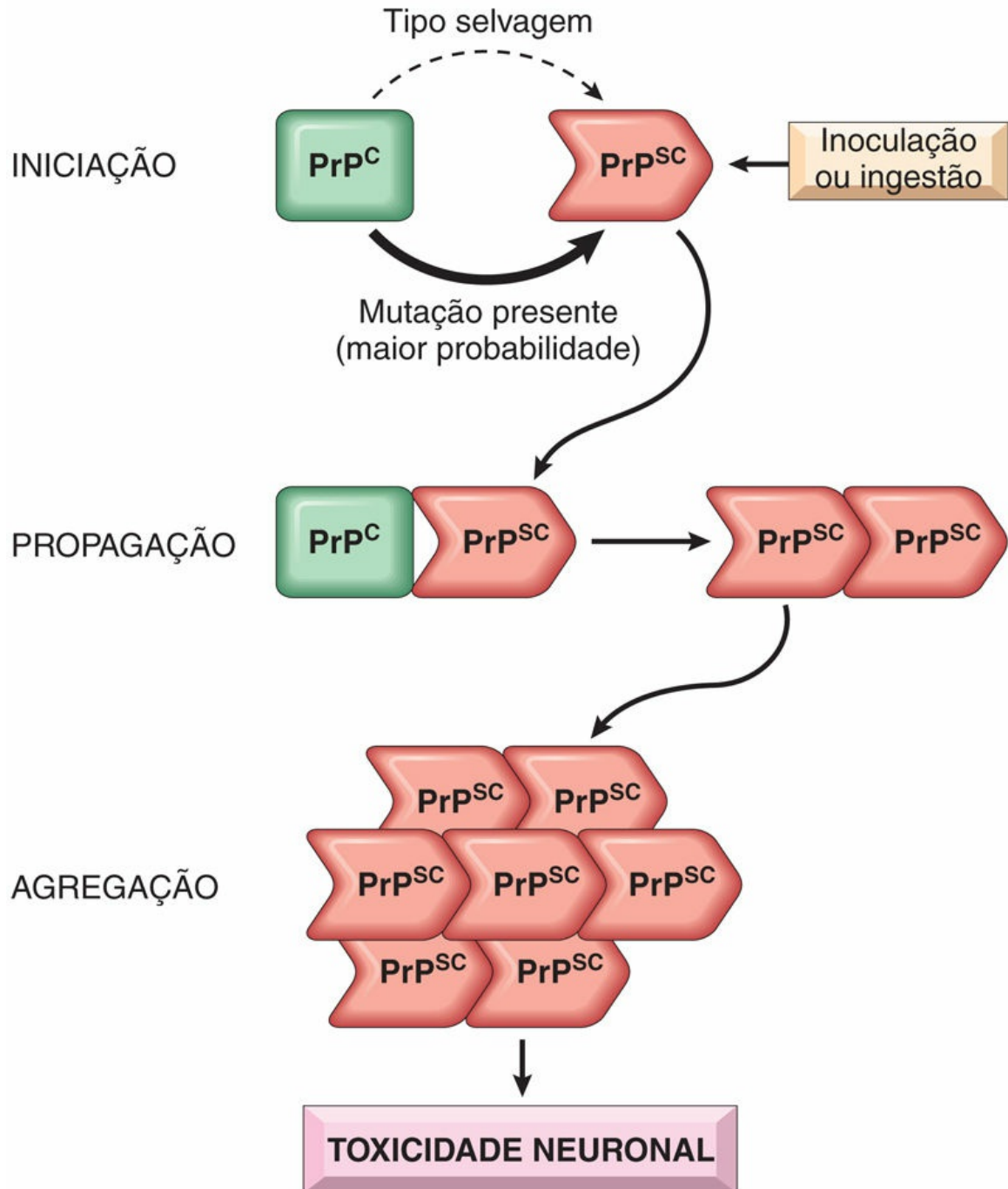



FIGURA 23.21 Patogenia da doença priônica. A PrP^{c} α-helicoidal pode mudar espontaneamente para a conformação de PrP^{sc} em folha-beta, evento que ocorre a uma taxa muito maior na doença familiar associada às mutações de linhagem germinativa da PrP. A PrP^{sc} também pode ser proveniente de fontes exógenas, tais como alimentos, instrumentação médica ou medicamentos contaminados. Uma vez presente, a PrP^{sc} converte outras moléculas de PrP^{c} em PrP^{sc} por interação física, levando, por fim, à formação de agregados patológicos de PrP^{sc}.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD)

A CJD é uma doença demencial de progressão rápida, com duração típica de apenas 7 meses desde a primeira manifestação de mudanças sutis na memória e comportamento até a morte. É esporádica em aproximadamente 85% dos casos e tem incidência anual mundial de cerca de 1 por milhão. Embora comumente afete os indivíduos com mais de 70 anos de idade, as formas familiares causadas por mutações no *PRNP* podem ocorrer em indivíduos mais jovens. De acordo com a natureza infecciosa da PrP^{sc}, há casos bem estabelecidos de transmissão iatrogênica por eletrodos de implantação profunda contaminados e preparações de hormônio do crescimento humano.

Morfologia

A progressão até a morte na CJD geralmente é tão rápida que existem poucas (se houver) evidências macroscópicas de atrofia cerebral. Ao exame microscópico, o achado patognomônico é uma **transformação espongiforme do córtex cerebral e das estruturas da substância cinzenta profunda** (núcleo caudado, putâmen); esse processo multifocal resulta na formação irregular de pequenos vacúolos microscópicos, aparentemente vazios, de tamanhos variados dentro do neurópilo (as regiões eosinofílicas na substância cinzenta que contêm dendritos, axônios e sinapses) e, às vezes, no pericário dos neurônios (Fig. 23.22A). Nos casos avançados, há perda neuronal grave, gliose reativa e, às vezes, expansão das áreas vacuolizadas para dentro de espaços similares a cistos ("estado esponjoso"). Não há presença de infiltrado inflamatório. A coloração imuno-histoquímica demonstra a presença de PrP^{sc} resistente à proteinase K no tecido, enquanto o *western blotting* de extratos de tecido, após a digestão parcial por protease, permite a detecção da PrP^{sc} diagnóstica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

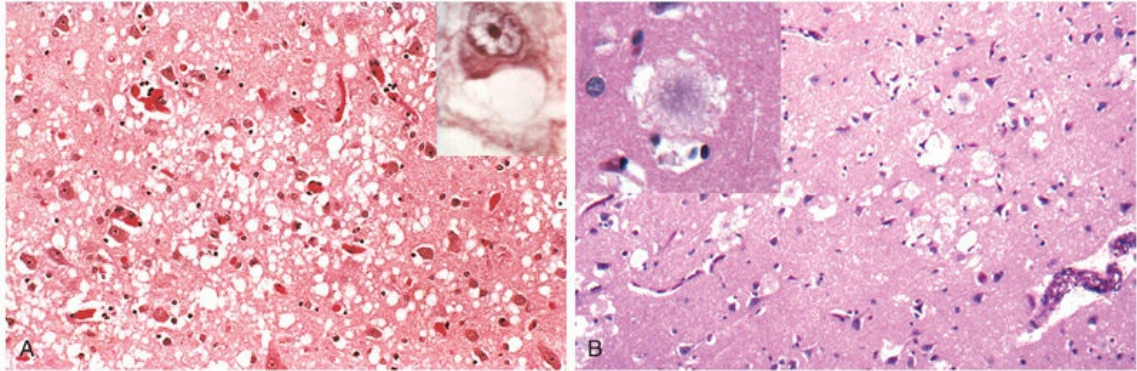



FIGURA 23.22 Doença priônica. (A) As características histológicas da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) incluem alterações espongiformes no córtex cerebral. *Detalhe*, grande ampliação de um neurônio com vacúolos. (B) A variante da CJD (vCJD) é caracterizada por placas amiloides (*destaque*) que são encontradas nas regiões de maior alteração espongiforme.

Variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob

A partir de 1995, casos de uma doença similar à CJD começaram a aparecer no Reino Unido. Os achados neuropatológicos e as características moleculares desses novos casos eram similares aos da CJD, sugerindo estreita relação entre as duas doenças, ainda que esse novo distúrbio diferisse da CJD típica em vários aspectos importantes: a doença afetava adultos jovens; os transtornos de comportamento figuravam de forma proeminente nos estágios iniciais da doença; e a síndrome neurológica avançava mais lentamente do que na CJD típica. Várias linhas de evidência indicam que essa nova doença, denominada *variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD)* é uma consequência da exposição à doença priônica do gado, denominada *encefalopatia espongiforme bovina*. Além disso, agora está documentada a transmissão por transfusão sanguínea. Essa forma variante tem aparência patológica similar à dos outros tipos de CJD, com alteração espongiforme e ausência de inflamação. No entanto, na vCJD, há abundância de placas amiloides corticais circundadas pela alteração espongiforme (Fig. 23.22B).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Infecções do sistema nervoso

- Os patógenos, dos vírus aos parasitas, podem infectar o cérebro; além disso, a doença priônica é uma doença transmissível induzida por proteínas, exclusiva do sistema nervoso.
- Diferentes patógenos utilizam rotas distintas para atingir o cérebro e causam diferentes padrões patológicos.
- As infecções bacterianas podem causar meningite, abscessos cerebrais ou uma meningoencefalite crônica.
- As infecções virais podem causar meningite ou meningoencefalite.
- O HIV pode causar meningoencefalite diretamente ou afetar o cérebro indiretamente, ao aumentar o risco de infecções oportunistas (toxoplasmose, CMV) ou de linfoma do SNC.
- As doenças priônicas são transmitidas por uma forma alterada de uma proteína celular normal. Podem ser esporádicas, transmitidas ou hereditárias.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças da mielina

Dentro do SNC, os axônios são embainhados firmemente pela mielina, um isolante elétrico que permite a propagação rápida dos impulsos neurais. A mielina consiste em várias camadas de membranas plasmáticas altamente especializadas, em estreita aposição, que são montadas pelos oligodendrócitos. Embora os axônios mielinizados estejam presentes em todas as áreas do cérebro, são o componente dominante na substância branca; portanto, a maioria das doenças da mielina envolve distúrbios primariamente da substância branca. A mielina dos nervos periféricos é similar à mielina no SNC, mas há várias diferenças importantes: (1) a mielina periférica é produzida pelas células de Schwann, e não pelos oligodendrócitos; (2) cada célula de Schwann em um nervo periférico fornece mielina para apenas um internodo, enquanto, no SNC, muitos internodos são criados por processos provenientes de um único oligodendrócito; e (3) as proteínas e lipídeos especializados também são diferentes. A maioria das doenças da mielina no SNC não envolve os nervos periféricos de forma significativa e vice-versa.

Em geral, as doenças do SNC que envolvem a mielina são separadas em dois grandes grupos.

- As doenças desmielinizantes do SNC são condições adquiridas caracterizadas por danos preferenciais à mielina previamente normal. As doenças mais comuns nesse grupo resultam de lesão imunomediada, tal como a esclerose múltipla (EM) e distúrbios relacionados. Outros processos que podem causar este tipo de doença incluem a infecção viral dos oligodendrócitos, como na leucoencefalopatia multifocal progressiva (vista anteriormente), e a lesão causada por fármacos e outros agentes tóxicos.
- Por outro lado, em outras doenças, a mielina não é formada adequadamente ou tem uma cinética de *turnover* (renovação) anormal. Como esperado, a maioria delas é causada por

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mutações que perturbam a função das proteínas necessárias para a formação das bainhas de mielina normais. Essas doenças são agrupadas sob o termo leucodistrofia ou doenças dismielinizantes.

Esclerose Múltipla

A esclerose múltipla (EM) é um distúrbio desmielinizante autoimune caracterizado por episódios intermitentes de doença ativa, que produzem lesões interespaçadas na substância branca. É o distúrbio desmielinizante mais comum, com uma prevalência de aproximadamente 1 por 1.000 indivíduos nos Estados Unidos e Europa, e sua incidência parece estar aumentando. A doença pode se apresentar em qualquer idade, mas o início na infância ou após os 50 anos de idade é raro. As mulheres são duas vezes mais afetadas que os homens.

Patogenia

As lesões da EM são causadas por uma resposta autoimune dirigida contra componentes da bainha de mielina. Tal como em outras doenças autoimunes (Cap. 5), o desenvolvimento da EM está relacionado com a suscetibilidade genética e desencadeantes ambientais, em grande parte indefinidos. A incidência da EM é 15 vezes maior quando a doença está presente em um parente de primeiro grau e aproximadamente 150 vezes maior se houver um gêmeo monozigótico afetado. Apenas uma parte da base genética da doença foi explicada e muitos dos *loci* identificados estão associados a outras doenças autoimunes. Há forte efeito do complexo principal de histocompatibilidade; cada cópia do alelo *HLA-DRB1*1501* que um indivíduo herda traz consigo um aumento de aproximadamente 3 vezes no risco de EM. Outros *loci* genéticos associados à EM incluem os genes dos receptores de IL-2 e IL-7 e outros genes que codificam proteínas envolvidas na resposta imune.

Os mecanismos imunológicos subjacentes à destruição da mielina são foco de muita investigação. As evidências disponíveis indicam

******ebook converter DEMO Watermarks*******

que a doença é iniciada por células T_H1 e T_H17 que reagem contra antígenos da mielina e secretam citocinas. A encefalomielite autoimune experimental, um modelo animal de EM no qual uma desmielinização e uma inflamação ocorrem após a imunização dos animais com proteínas da mielina, pode ser transferida passivamente para animais não imunizados com células T_H1 e T_H17 que reconhecem antígenos da mielina. As células T_H1 secretam IFN-γ, que ativa macrófagos, e as células T_H17 promovem o recrutamento de leucócitos. A desmielinização é causada por leucócitos ativados e seus produtos deletérios. O infiltrado nas placas e regiões circundantes do cérebro consiste em células T (principalmente CD4+ , algumas CD8+) e macrófagos. Os linfócitos B e anticorpos também desempenham papel importante, porém mal definido, na doença, como indicado pelo sucesso surpreendente das terapias com depleção de células B.

Morfologia

A EM é, primariamente, uma doença multifocal da substância branca. Ao exame macroscópico, as lesões características, denominadas **placas**, são discretas, ligeiramente deprimidas, com aparência vítrea e cor cinza-acastanhada (Fig. 23.23A). As placas são comuns perto dos ventrículos e também ocorrem frequentemente no quiasma e nervos ópticos, tronco encefálico, tratos de fibras ascendentes e descendentes, cerebelo e medula espinal. As lesões possuem bordas claramente definidas à microscopia (Fig. 23.23B). As **placas ativas** contêm macrófagos abundantes preenchidos com *debris* de mielina, evidência da degradação contínua da mielina. Linfócitos também estão presentes, principalmente como bainhas perivasculares. Pequenas lesões ativas, muitas vezes, estão centradas em pequenas veias. Os axônios se encontram relativamente preservados, mas podem estar reduzidos em número. Quando as placas tornam-se quiescentes (**placas inativas**), a inflamação praticamente desaparece, deixando para trás pouca ou nenhuma mielina, proliferação astrocítica e gliose.

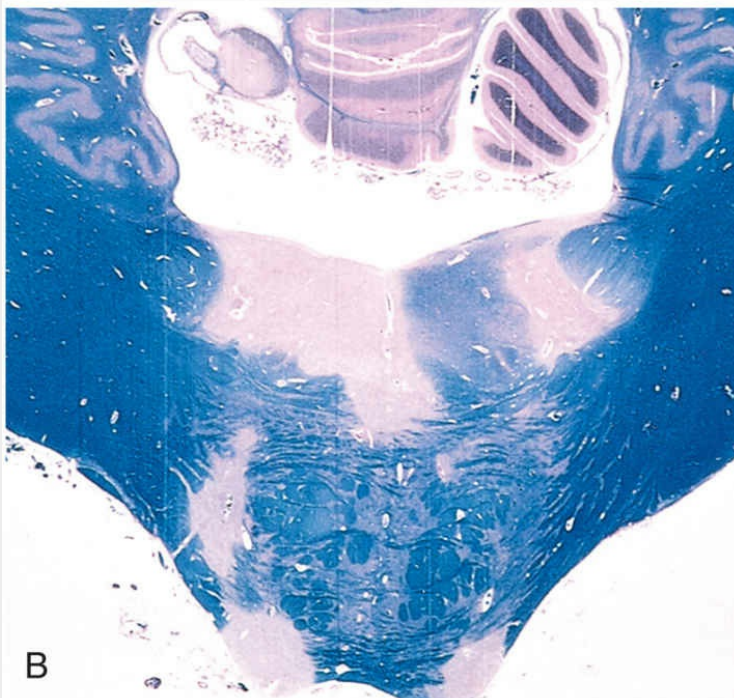
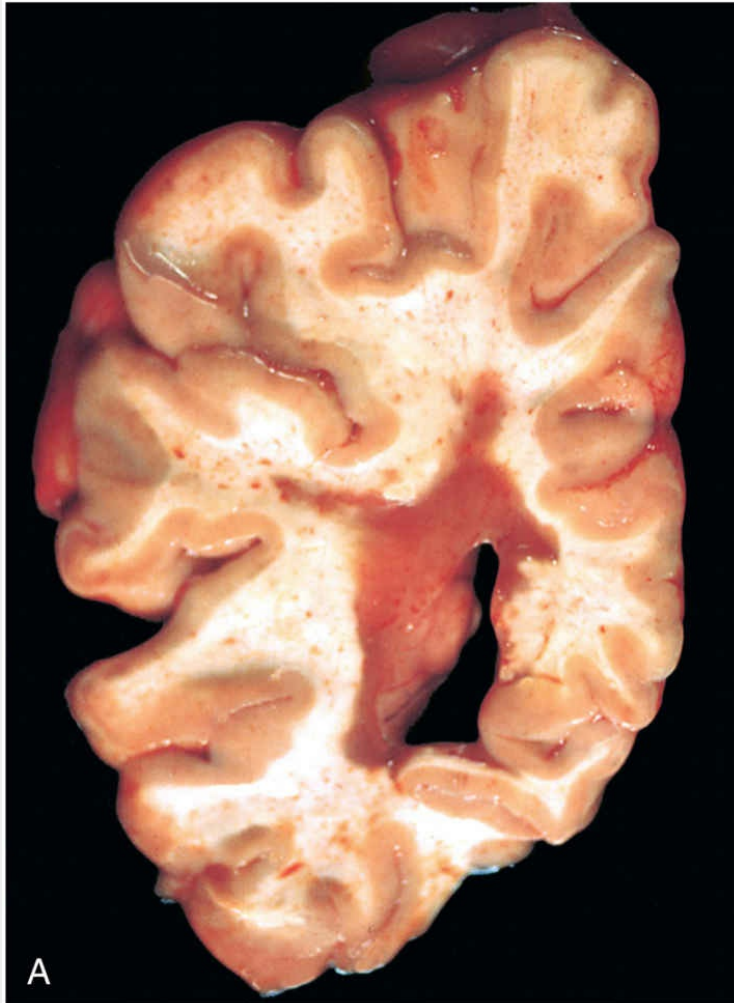
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 23.23 Esclerose múltipla (EM). (A) Seção de cérebro fresco mostrando uma placa em torno do corno occipital do ventrículo lateral. (B) Regiões não coradas de desmielinização (placas de EM) ao redor do quarto ventrículo. Coloração com ácido periódico de Schiff e *luxol fast blue* para mielina.

Características Clínicas

O curso da EM é variável, mas comumente há várias *recidivas* seguidas por episódios de *remissão*; em geral, a recuperação durante as remissões não é total. Como consequência, ao longo do tempo, costuma haver acúmulo gradual de déficits neurológicos. Os estudos de imagem têm demonstrado que quase sempre há mais lesões no cérebro dos pacientes com EM do que se poderia prever a partir do exame clínico e que as lesões podem ir e vir com muito mais frequência do que se suspeitava. Alterações na função cognitiva podem estar presentes, mas costumam ser muito mais brandas do que os demais déficits. Em qualquer paciente, individualmente, é difícil prever quando a próxima recidiva ocorrerá; os tratamentos atuais, que visam controlar a resposta imune, objetivam diminuir a taxa e a gravidade das recidivas em vez de recuperar a função perdida.

O LCR em pacientes com EM exibe um nível de proteínas ligeiramente elevado com uma proporção de imunoglobulina aumentada; em um terço dos casos, há pleocitose moderada. Quando a imunoglobulina é examinada de forma mais detalhada, pode-se identificar *bandas oligoclonais*. Esses anticorpos são direcionados contra uma série de alvos antigênicos e podem ser utilizados como marcadores da atividade da doença. A contribuição desses anticorpos para o processo patológico não é clara.

Outras Doenças Desmielinizantes Adquiridas

A desmielinização imunomediada pode ocorrer após uma série de doenças infecciosas sistêmicas, incluindo doenças virais relativamente brandas. Tal manifestação não é atribuída à disseminação direta dos agentes infecciosos para o sistema nervoso.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Em vez disso, acredita-se que as células imunes que respondem aos antígenos, associados aos patógenos, reajam de forma cruzada com os antígenos da mielina, resultando em dano à mielina.

Existem dois padrões gerais de reações autoimunes pós- infecciosas à mielina; ao contrário da EM, ambos estão associados a doenças monofásicas de início agudo. Na *encefalomielite disseminada aguda*, os sintomas geralmente se desenvolvem 1 a 2 semanas após uma infecção antecedente e são não localizados (dor de cabeça, letargia e coma), ao contrário dos achados focais da EM. Os sintomas evoluem rapidamente, e a doença é fatal em até 20% dos casos; nos demais pacientes, há recuperação total. A *encefalomielite hemorrágica necrosante aguda* é um distúrbio relacionado mais devastador, que afeta tipicamente adultos jovens e crianças.

Outras doenças adquiridas da mielina incluem *neuromielite óptica (NMO)*, uma doença desmielinizante mediada por anticorpos centrada nos nervos ópticos e na medula espinal, e a *mielinólise pontina central*, causada por danos não imunes aos oligodendrócitos, tipicamente após uma correção repentina da hiponatremia, que pode resultar em uma quadriplegia de rápida evolução.

Conforme discutido anteriormente, a *leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)* é uma doença desmielinizante que ocorre após a reativação do vírus JC em pacientes imunossuprimidos.

Leucodistrofias

As leucodistrofias são doenças dismielinizantes hereditárias causadas pela síntese ou renovação anormal da mielina. São causadas por mutações nos genes cujos produtos estão envolvidos na geração, *turnover* (renovação) ou manutenção da mielina. Algumas dessas mutações afetam as enzimas lisossômicas, enquanto outras envolvem enzimas peroxissômicas; algumas estão associadas a mutações em proteínas da mielina. A maioria consiste em herança autossômica recessiva, embora doenças ligadas ao cromossomo X também ocorram. Em geral, o envolvimento difuso da substância branca leva à deterioração das habilidades motoras, espasticidade, hipotonia ou ataxia. Diversas características clínicas separam as

******ebook converter DEMO Watermarks*******

leucodistrofias das doenças desmielinizantes. As leucodistrofias apresentam tipicamente uma perda de função insidiosa e progressiva, muitas vezes começando em idades mais jovens, e estão associadas a alterações difusas e simétricas nos exames de imagem.

Morfologia

Grande parte das alterações patológicas da leucodistrofia está na substância branca, que se encontra difusamente anormal em relação à cor (cinza e translúcida) e ao volume (diminuído). No início de seu curso, algumas doenças podem mostrar envolvimento irregular, enquanto outras têm predileção pelo envolvimento do lobo occipital. No final, porém, quase toda a substância branca é afetada na maioria dos casos. Com a perda da substância branca, o cérebro se torna atrófico, os ventrículos aumentam e alterações secundárias podem ser encontradas na substância cinzenta. A perda de mielina é associada à infiltração de macrófagos, que, muitas vezes, ficam preenchidos por lipídeos. Algumas dessas doenças também mostram inclusões específicas criadas pelo acúmulo de lipídeos específicos.

Resumo

Doenças primárias da mielina

- Devido ao papel crucial da mielina na condução nervosa, as doenças da mielina podem levar a déficits neurológicos disseminados e graves.
- A esclerose múltipla, uma doença desmielinizante autoimune, é o distúrbio mais comum da mielina afetando adultos jovens. Frequentemente, segue um curso de surtos e remissões, com posterior acúmulo progressivo de déficits neurológicos.
- Outras formas menos comuns de desmielinização

******ebook converter DEMO Watermarks*******

imunomediada surgem, em geral, após infecções e são doenças mais agudas.

- As leucodistrofias são distúrbios genéticos nos quais a produção ou *turnover* da mielina é anormal.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças metabólicas genéticas

Várias doenças genéticas perturbam processos metabólicos nos neurônios e na glia, resultando em distúrbios progressivos que se apresentam no início da vida. Estas doenças podem ser agrupadas pelas células ou compartimentos afetados (neurônios *vs.* substância branca), a organela subcelular afetada (p. ex., lisossomo, peroxissomo ou mitocôndria) ou a via metabólica afetada (p. ex., esfingolipidoses, metabolismo dos ácidos graxos de cadeia muito longa). As mutações subjacentes a essas doenças geralmente afetam vias de síntese ou de degradação que são específicas do sistema nervoso.

- As *doenças de armazenamento neuronal* são caracterizadas pelo acúmulo de material de armazenamento dentro dos neurônios, geralmente levando à morte neuronal. O envolvimento de neurônios corticais leva à perda de função cognitiva e também pode causar convulsões. Mais comumente, elas são distúrbios autossômicos recessivos causados pela deficiência de uma enzima específica envolvida no catabolismo de esfingolípideos (incluindo os gangliosídeos), mucopolissacarídeos ou mucolípideos; outras parecem ser causadas por defeitos no tráfico de proteínas ou lipídeos dentro dos neurônios. Vários exemplos dessas doenças, como as doenças de Tay-Sachs e de Niemann-Pick e as mucopolissacaridoses, são discutidos no Capítulo 7.
- As *encefalomiopatias mitocondriais* são distúrbios da fosforilação oxidativa, e afetam frequentemente múltiplos tecidos, incluindo o músculo esquelético (Cap. 22). Quando envolvem o cérebro, a substância cinzenta é mais severamente afetada do que a branca, como seria de esperar devido aos requisitos metabólicos mais altos dos neurônios. Esses distúrbios podem ser causados por mutações nos genomas mitocondriais ou nucleares.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Transtornos metabólicos e tóxicos adquiridos

As doenças metabólicas e tóxicas adquiridas são causas relativamente comuns de doenças neurológicas. **Devido às suas altas exigências metabólicas, o cérebro é particularmente vulnerável a doenças nutricionais e alterações no estado metabólico.** Alguns desses distúrbios apresentam lesões patológicas irregulares e apresentações clínicas distintas devido a características ou requisitos únicos de diferentes regiões anatômicas do cérebro. Alguns dos tipos de lesões mais comuns são discutidos aqui.

Doenças Nutricionais

Deficiência de Tiamina

Além dos efeitos sistêmicos da deficiência de tiamina (*beribéri*), ela também pode estar associada ao aparecimento abrupto de confusão, anormalidades no movimento ocular e ataxia, uma síndrome denominada *encefalopatia de Wernicke*. O tratamento com tiamina reverte esses déficits, mas se o tratamento for adiado, o resultado é uma profunda perturbação da memória, em grande parte irreversível, chamada *síndrome de Korsakoff*. Como as duas síndromes estão intimamente ligadas, o termo *síndrome de Wernicke-Korsakoff* costuma ser usado. A síndrome é particularmente comum no quadro de etilismo crônico, mas também pode ser encontrada em pacientes com deficiência de tiamina resultante de distúrbios gástricos, cirurgia de *bypass* gástrico ou vômitos persistentes.

Morfologia

A encefalopatia de Wernicke é caracterizada por focos de hemorragia e necrose, particularmente nos corpos mamilares, mas também adjacentes aos ventrículos, especialmente ao terceiro e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

quarto ventrículos. As lesões iniciais mostram capilares dilatados, com células endoteliais proeminentes, que progridem para hemorragia. À medida que as lesões se resolvem, aparece um espaço cístico junto com macrófagos carregados de hemossiderina. As lesões no núcleo dorsal medial do tálamo parecem se correlacionar melhor com o transtorno de memória na síndrome de Korsakoff.

Deficiência de Vitamina B_{12}

Além de causar anemia, a deficiência de vitamina B_{12} pode levar a déficits neurológicos associados a alterações na medula espinal, resultando em uma síndrome chamada *degeneração combinada subaguda da medula espinal*. Como o nome indica, tanto os tratos ascendentes quanto descendentes da medula espinal são afetados. Os sintomas se desenvolvem ao longo de semanas. Os sinais clínicos iniciais muitas vezes incluem ataxia leve e dormência e formigamento das extremidades inferiores, que podem evoluir para fraqueza espástica das extremidades inferiores; às vezes, ocorre paraplegia completa. A imediata terapia de reposição de vitaminas produz melhora clínica; no entanto, se houver o desenvolvimento de paraplegia, a recuperação é insatisfatória.

Distúrbios Metabólicos

Diversos distúrbios metabólicos sistêmicos podem causar disfunção do SNC; apenas aqueles associados a níveis anormais de glicose e à disfunção hepática são considerados aqui.

Hipoglicemia

Uma vez que o cérebro requer glicose como o substrato para a produção de energia, os efeitos celulares da glicose reduzida geralmente se assemelham aos da hipóxia global. Os neurônios do hipocampo são particularmente suscetíveis a lesões hipoglicêmicas, enquanto as células cerebelares de Purkinje são relativamente

******ebook converter DEMO Watermarks*******

poupadas. Tal como acontece na anóxia, se o nível e a duração da hipoglicemia forem suficientemente graves, pode haver lesões generalizadas em muitas áreas do cérebro.

Hiperglicemia

A hiperglicemia é mais comum no quadro de diabetes melito inadequadamente controlado e pode estar associada à cetoacidose ou coma hiperosmolar. Os pacientes desenvolvem confusão, estupor e, posteriormente, coma associado à desidratação intracelular causada pelo estado hiperosmolar. A hiperglicemia deve ser corrigida gradualmente, pois a correção rápida pode produzir edema cerebral grave.

Encefalopatia Hepática

A diminuição da função hepática pode estar associada a níveis deprimidos de consciência e, às vezes, coma. Nos estágios iniciais, os pacientes exibem um tremor característico (*asterixis* – mioclonia negativa) ao estender os braços com as palmas voltadas para o observador. Níveis elevados de amônia, que o fígado normalmente elimina através do ciclo da ureia, combinados com inflamação e hiponatremia, provocam alterações na função cerebral. Por ser apenas um fator contribuinte, os níveis de amônia nos pacientes sintomáticos variam amplamente. Dentro do SNC, o metabolismo da amônia ocorre apenas nos astrócitos através da ação da glutamina sintetase e, no quadro de hiperamonemia, os astrócitos no córtex e nos gânglios da base desenvolvem núcleos inchados e pálidos (chamados células de Alzheimer tipo II).

Distúrbios Tóxicos

A lista de toxinas com efeitos no cérebro é extremamente longa. Entre as principais categorias de substâncias neurotóxicas estão os *metais*, incluindo chumbo, arsênio e mercúrio; *produtos químicos industriais*, incluindo organofosforados (em pesticidas) e metanol (causando cegueira por danos na retina); e *poluentes ambientais* como o monóxido

******ebook converter DEMO Watermarks*******

de carbono (combinando hipóxia com lesão seletiva ao globo pálido).

O *etanol* tem uma variedade de efeitos no cérebro. Enquanto a intoxicação aguda é reversível, a ingestão excessiva pode resultar em perturbações metabólicas profundas, incluindo inchaço cerebral e morte. A exposição crônica ao álcool leva à disfunção cerebelar em cerca de 1% dos casos, com ataxia do tronco, marcha instável e nistagmo, associados à atrofia no vérmis anterior do cerebelo.

A *radiação ionizante*, comumente usada para tratar tumores intracranianos, pode causar sinais e sintomas de evolução rápida, incluindo dor de cabeça, náuseas, vômitos e papiledema, mesmo meses a anos após a irradiação. As regiões afetadas do cérebro exibem grandes áreas de necrose coagulativa, edema e vasos sanguíneos com paredes espessadas contendo material intramural similar à fibrina.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela perda progressiva de neurônios e afetam, tipicamente, grupos de neurônios com interconexões funcionais. Diferentes doenças tendem a envolver sistemas neuronais específicos e, portanto, têm sinais e sintomas de apresentação relativamente estereotípicos (Tabela 23.3):

- Doenças que envolvem o hipocampo e córtices associados apresentam alterações cognitivas, muitas vezes incluindo perturbações na memória, comportamento e linguagem. Com o tempo, estas alterações evoluem para demência, como ocorre com a doença de Alzheimer.
- Doenças que afetam os gânglios da base manifestam-se como distúrbios do movimento; estes podem ser hipocinéticos, como acontece na doença de Parkinson, ou hipercinéticos, como ocorre na doença de Huntington.
- Doenças que afetam o cerebelo ou seus circuitos de entrada e saída resultam em ataxia, como observado nas ataxias espinocerebelares.
- A fraqueza e a dificuldade de deglutição e respiração frequentemente são observadas primeiro quando o sistema motor é o principal afetado, assim como ocorre com a esclerose lateral amiotrófica.

Tabela 23.3

Características das Principais Doenças Neurodegenerativas

Doença	Padrão Clínico	Inclusões de Proteína
Doença de Alzheimer (DA)	Demência	Aβ (placas) Tau (emaranhados)
Degeneração lobar frontotemporal (DLFT)	Mudanças comportamentais, distúrbios de linguagem	Tau TDP43 Outras (raras)
Doença de Parkinson (DP)	Distúrbio do movimento hipocinético	α-sinucleína Tau

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doença de Huntington (DH)	Distúrbio do movimento hipercinético	Huntingtina (expansões da repetição de poliglutamina)
Ataxia espinocerebelar	Ataxia cerebelar	Várias proteínas (expansões da repetição de poliglutamina)
Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	Fraqueza com sinais relacionados com os neurônios motores superiores e inferiores	SOD1 TDP43

Um processo patológico compartilhado pela maioria das doenças neurodegenerativas é o acúmulo de agregados proteicos, que serve como marco histológico de distúrbios específicos (Tabela 23.3). Os agregados podem surgir devido a mutações que alteram a conformação da proteína ou que interrompem as vias envolvidas no processamento ou remoção das proteínas. Em outras situações, pode haver um desequilíbrio sutil entre a síntese e a remoção de proteínas (devido a fatores genéticos, ambientais ou estocásticos) que permite o acúmulo gradual de proteínas. Os agregados, muitas vezes, são resistentes à degradação por proteases celulares normais, acumulam-se dentro das células, provocam uma resposta inflamatória e podem ser diretamente tóxicos aos neurônios. Como fica evidente a partir da Tabela 23.3, as mesmas proteínas podem estar presentes como agregados em múltiplas doenças. O fenótipo clínico da doença neurodegenerativa é determinado mais pela distribuição dos agregados do que pela natureza da proteína agregadora.

Duas outras características são comuns a muitas doenças neurodegenerativas:

- Existe evidência experimental de que muitos dos agregados de proteína que se acumulam nos neurônios afetados nessas doenças parecem ser capazes de se disseminar para neurônios saudáveis. Assim, agregados podem semear o desenvolvimento de mais agregados, e o processo patológico pode se disseminar, da mesma forma que na doença priônica. No entanto, não há evidências de transmissão de indivíduos afetados para aqueles saudáveis.
- A ativação do sistema imune inato é uma característica comum das doenças neurodegenerativas. A importância desta interação entre o cérebro e o sistema imune foi reforçada pela

******ebook converter DEMO Watermarks*******

identificação de genes que conferem risco de doenças (p. ex., *TREM2* para a doença de Alzheimer) que codificam componentes de vias de regulação imune.

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência em idosos, com incidência crescente em função da idade. A incidência é de cerca de 3% em indivíduos de 65 a 74 anos de idade, 19% nos de 75 a 84 anos e 47% naqueles com mais de 84 anos. A maioria dos casos de DA é esporádica, mas pelo menos 5% a 10% são familiares. Os casos esporádicos raramente se apresentam antes dos 50 anos de idade, mas o início precoce é observado em algumas formas hereditárias.

A doença geralmente se manifesta com o início insidioso de prejuízo da função intelectual superior, comprometimento da memória e humor e comportamento alterados. Ao longo do tempo, desorientação e afasia, os achados indicativos da disfunção cortical severa, geralmente se desenvolvem; aqueles pacientes que se encontram nas fases finais da DA estão profundamente incapacitados, muitas vezes mudos e imóveis. A morte geralmente ocorre por pneumonia intercorrente ou outras infecções.

Patogenia

A anomalia fundamental na DA é o acúmulo de duas proteínas (Aβ e tau) em regiões específicas do cérebro, nas formas de placas e emaranhados, respectivamente; essas alterações resultam em efeitos secundários, incluindo disfunção neuronal, morte neuronal e reações inflamatórias. As placas são depósitos de peptídeos Aβ agregados no neurópilo, enquanto os emaranhados são agregados da proteína tau de ligação a microtúbulos, que se desenvolvem intracelularmente e depois persistem extracelularmente após a morte neuronal. Tanto as placas como os emaranhados parecem contribuir para a disfunção neural. Os detalhes da interação entre os processos que levam ao acúmulo desses agregados anormais são um aspecto crucial da patogenia da DA que ainda não foi elucidado.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As evidências clínicas e experimentais sugerem fortemente que a **geração de Aβ é o evento iniciador crucial para o desenvolvimento da DA**. Particularmente, mutações ou alterações no número de cópias do gene que codifica a proteína precursora para Aβ estão associadas a um risco elevado de DA, enquanto mutações no gene tau não dão origem à DA, mas causam degenerações lobares frontotemporais. A superexpressão de Aβ pode replicar a doença em modelos animais.

A patogenia da DA envolve depósitos de Aβ e Tau, bem como outros fatores de risco e reações inflamatórias.

- *Papel de Aβ*. Aβ é criado quando a proteína transmembrana APP (proteína precursora de amiloide) é sequencialmente clivada pelas enzimas γ-secretase e enzima conversora de β-amiloide (BACE) (Fig. 23.24). A APP também pode ser clivada pela α-secretase e γ-secretase, liberando um peptídeo diferente que é não patogênico. As mutações na APP ou nos componentes da γ-secretase (codificada pelo gene da presenilina-1 ou da presenilina-2) levam à DA familiar, aumentando a taxa na qual Aβ é gerada, particularmente sua forma mais propensa à agregação. O gene *APP* está localizado no cromossomo 21 e o risco para DA também é mais alto naqueles com uma cópia extra do gene *APP*, como pacientes com trissomia 21 (síndrome de Down) e indivíduos com pequenas duplicações intersticiais de *APP*, presumivelmente porque isso também leva a uma maior geração de Aβ. Uma vez gerado, Aβ é altamente propenso à agregação; inicialmente há formação de pequenos oligômeros e estes, com o tempo, se propagam em grandes agregados e fibrilas. São estes agregados que se depositam no cérebro e são visíveis na forma de placas. Há evidências de que esses oligômeros diminuem o número de sinapses presentes e alteram a função daqueles que permanecem, de modo que os processos celulares subjacentes à aprendizagem e à memória sejam interrompidos.
- *Papel de tau*. Como os emaranhados neurofibrilares contêm a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proteína tau, tem havido muito interesse no papel desta proteína na DA. Tau é uma proteína associada a microtúbulos presente em axônios e relacionada com a rede microtubular. Com o desenvolvimento de emaranhados na DA, a tau muda para uma distribuição somático-dendrítica, torna-se hiperfosforilada e perde a capacidade de se ligar a microtúbulos. A formação de emaranhados é um componente importante da DA, mas o mecanismo de lesão por emaranhados aos neurônios permanece pouco compreendido. Foram sugeridas duas vias; 1) agregados de proteína tau provocam uma resposta de estresse, que persiste e acaba levando à morte celular; e 2) a função estabilizadora de microtúbulos da proteína tau se perde, levando a toxicidade neuronal e morte. Demonstrou-se que os agregados de tau podem ser passados através de sinapses de um neurônio para o próximo; isso pode estar na base de parte da disseminação das lesões pelo cérebro.

- *Outros fatores de risco genéticos*. O *locus* genético no cromossomo 19 que codifica a apolipoproteína E (ApoE) tem forte influência no risco de desenvolvimento da DA. Foram identificados três alelos (ε2, ε3 e ε4) com base em dois polimorfismos de aminoácidos. A dosagem do alelo ε4 aumenta o risco para DA. Esta isoforma de ApoE promove a geração e deposição de Aβ, embora os mecanismos ainda não tenham sido bem estabelecidos. Em geral, estima-se que esse *locus* transmita cerca de um quarto do risco de desenvolvimento de DA de início tardio. Estudos de associação genômica ampla identificaram vários outros *loci* que contribuem para o risco de DA, mas os papéis das proteínas codificadas na patogenia da doença não foram estabelecidos.
- *Papel da inflamação*. Tanto estudos genéticos quanto histológicos indicaram que o sistema imune inato responde a Aβ e tau. Os depósitos de Aβ provocam uma resposta inflamatória da micróglia e astrócitos. Esta resposta

******ebook converter DEMO Watermarks*******

provavelmente auxilia na remoção dos peptídeos agregados, mas também pode estimular a secreção de mediadores que causam lesão neuronal ao longo do tempo.

- *Base para deficiência cognitiva*. Os depósitos de Aβ e os emaranhados começam a aparecer no cérebro bem antes do comprometimento cognitivo. Embora ainda não haja acordo quanto ao melhor correlato da demência em indivíduos com DA, a presença de uma grande carga de placas e emaranhados está fortemente associada à disfunção cognitiva grave. O número de emaranhados neurofibrilares se correlaciona melhor com o grau de demência do que o número de placas neuríticas. Os marcadores bioquímicos que já foram correlacionados com o grau de demência incluem a carga amiloide.

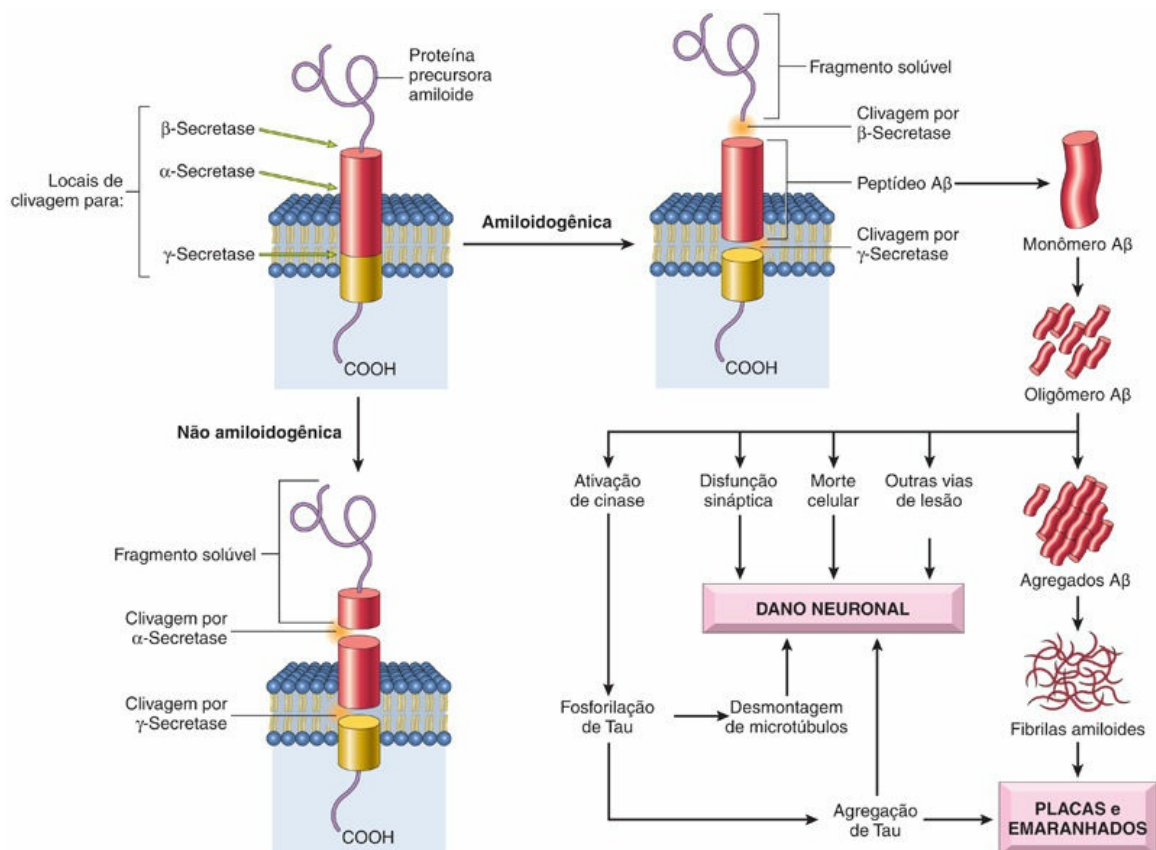



FIGURA 23.24 Gênese e consequências do peptídeo *Aβ* na doença de Alzheimer. A clivagem da proteína precursora amiloide por α-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

secretase e γ-secretase produz um peptídeo solúvel inofensivo, enquanto a clivagem da proteína precursora amiloide pela enzima conversora de β-amiloide (BACE) e γ-secretase libera os peptídeos *Aβ*, que formam agregados patogênicos e contribuem para as características placas e emaranhados da doença de Alzheimer.

Morfologia

Os cérebros acometidos pela DA mostram grau variável de atrofia cortical, resultando em um alargamento dos sulcos cerebrais, mais pronunciado nos lobos frontal, temporal e parietal. A atrofia produz um aumento ventricular compensatório (hidrocefalia ex-vácuo). Ao nível microscópico, a DA é diagnosticada pela presença de **placas neuríticas** (uma lesão extracelular) e **emaranhados neurofibrilares** (uma lesão intracelular) (Fig. 23.25).

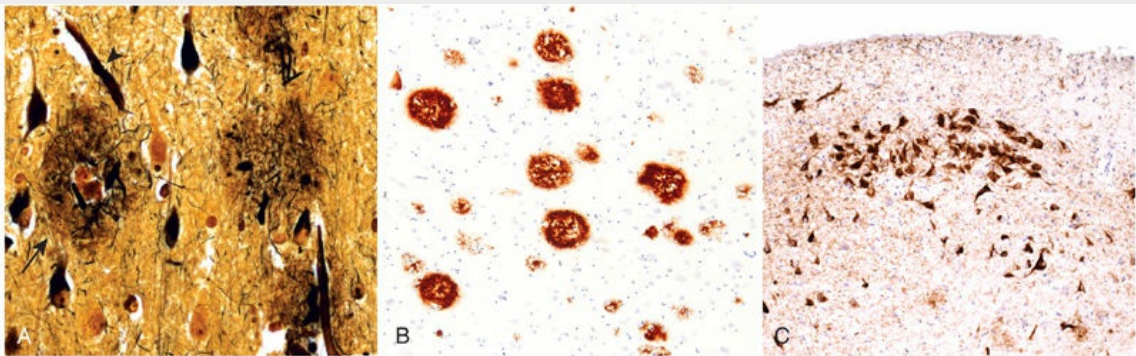



FIGURA 23.25 Doença de Alzheimer. (A) As placas (*seta*) contêm um núcleo central de amiloide e uma região circundante de neuritos distróficos (coloração de Bielschowsky). (B) Coloração imuno-histoquímica para Aβ. O peptídeo está presente no núcleo das placas, bem como na região circundante. (C) Neurônios contendo emaranhados com marcação para um anticorpo específico para tau.

As **placas neuríticas** são coleções focais e esféricas de processos dilatados e tortuosos, derivados de neurites distróficas, geralmente em torno de um núcleo amiloide central (Fig. 23.25A). As placas neuríticas variam em tamanho de 20 a 200 μm de diâmetro; células microgliais e astrócitos reativos estão presentes na sua periferia. As

******ebook converter DEMO Watermarks*******

placas podem ser encontradas no hipocampo e na amígdala, bem como no neocórtex, embora os córtices motores e sensoriais primários sejam relativamente poupados até o final do curso da doença. O núcleo amiloide contém Aβ (Fig. 23.25B). Também podem ser encontrados depósitos de Aβ que não possuem a reação neurítica circundante, denominados **placas difusas**; estas são encontradas no córtex cerebral superficial, nos gânglios da base e no córtex cerebelar e podem representar um estágio inicial do desenvolvimento das placas.

Os **emaranhados neurofibrilares** são feixes de filamentos helicoidais pareados, visíveis como estruturas fibrilares basofílicas no citoplasma dos neurônios que deslocam ou circundam o núcleo; os emaranhados podem persistir após a morte dos neurônios, tornando-se uma forma de patologia extracelular. São comumente encontrados nos neurônios corticais, especialmente no córtex entorrinal, bem como nas células piramidais do hipocampo, amígdala, prosencéfalo basal e núcleos da rafe. Um componente importante dos filamentos helicoidais pareados é a **tau hiperfosforilada** (Fig. 23.25C).

Nos indivíduos que abrigam mutações autossômicas dominantes que causam a DA, a deposição de Aβ e a formação de emaranhados precedem o surgimento do comprometimento cognitivo em até 15 a 20 anos. Por esse motivo, os critérios diagnósticos atuais consideram a carga e a distribuição de depósitos amiloides, emaranhados e placas neuríticas – uma constelação conhecida como **alterações neuropatológicas da doença de Alzheimer**. O estadiamento de cada um desses processos, que tem um padrão bastante consistente em todos os indivíduos, é usado para avaliar a probabilidade de as lesões observadas resultarem em comprometimento cognitivo.

Degeneração Lobar Frontotemporal

A degeneração lobar frontotemporal (DLFT) engloba vários distúrbios que afetam preferencialmente os lobos frontal e/ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

temporal. Como resultado, esses distúrbios compartilham certas características clínicas, como a deterioração progressiva da linguagem e as mudanças na personalidade. O termo *degeneração* é aplicado para descrever as alterações neuropatológicas; clinicamente, essas síndromes costumam ser chamadas *demências frontotemporais*. Dependendo da distribuição da doença (frontal ou temporal), mudanças comportamentais ou problemas de linguagem podem predominar. Em geral, os problemas comportamentais e de linguagem precedem os transtornos da memória, uma distinção que auxilia na discriminação clínica entre DLFT e DA. O início dos sintomas ocorre em idades mais jovens na DLFT do que na DA.

Além da classificação clínica, existem dois subgrupos patológicos que se distinguem com base na composição das inclusões neuronais características, que podem conter tau ou TDP43. Um subtipo bem reconhecido da DLFT-tau é a *doença de Pick*, que está associada a inclusões lisas e arredondadas, conhecidas como *corpúsculos de Pick*. A forma como a agregação de tau pode levar à neurodegeneração foi discutida anteriormente, no contexto da doença de Alzheimer. A outra forma principal de DLFT é caracterizada por agregados contendo a proteína de ligação de DNA/RNA TDP43 (DLFT-TDP43). Ainda não está certo como isso leva à neurodegeneração; tanto a perda de atividade de TDP43 quanto um ganho de função tóxico relacionado com os agregados de proteínas permanecem como possibilidades. Também são encontradas inclusões neuronais de TDP43 em uma grande proporção de casos de esclerose lateral amiotrófica (ELA). Esta sobreposição manifesta-se clinicamente, pois muitos indivíduos com ELA também apresentam evidências de DLFT.

Morfologia

A aparência macroscópica independe do tipo das inclusões, e a atrofia dos lobos frontal e temporal tem extensão e severidade variáveis, acompanhada de perda neuronal e gliose (Fig. 23.26A-B). Na DLFT-tau, a lesão adicional característica é a presença de emaranhados neurofibrilares contendo tau, semelhantes aos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

emaranhados encontrados na DA (Fig. 23.26C). Na DLFT-tau, há perda de marcação nuclear para TDP43 associada ao aparecimento de inclusões positivas para TDP43 (Fig. 23.26D).

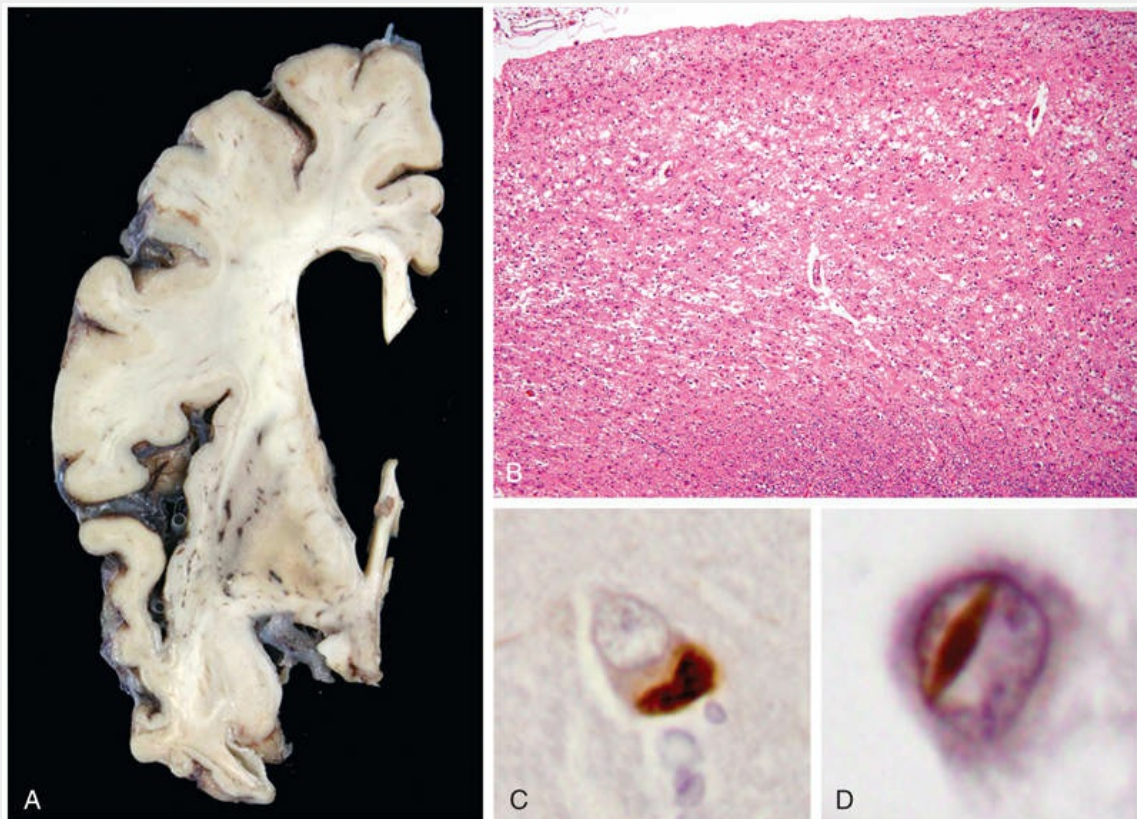



FIGURA 23.26 Degeneração lobar frontotemporal (DLFT). (A) É possível ver atrofia do córtex temporal em comparação com a preservação relativa do córtex frontal. (B) Perda neuronal grave e gliose na região de atrofia. (C) DLFT-tau. Inclusões citoplasmáticas contendo TDP43 são vistas em associação com a perda de imunorreatividade nuclear normal. (D) DLFT-TDP. Algumas formas de DLFT estão associadas a inclusões neuronais intranucleares contendo TDP43.

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é neurodegenerativa marcada por um distúrbio de movimento hipocinético causado pela perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra. O *parkinsonismo* é

******ebook converter DEMO Watermarks*******

uma síndrome clínica caracterizada por tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade. Estes tipos de transtornos motores podem ser observados em uma série de doenças que danificam os neurônios dopaminérgicos, que se projetam da substância negra para o corpo estriado e estão envolvidos no controle da atividade motora. O parkinsonismo pode ser induzido por substâncias como antagonistas da dopamina ou toxinas que lesionam seletivamente os neurônios dopaminérgicos. Entre as doenças neurodegenerativas, a maioria dos casos de parkinsonismo é causada pela DP, que está associada a inclusões neuronais características contendo α-sinucleína.

Patogenia

A DP está associada ao acúmulo e à agregação de proteínas, anormalidades mitocondriais e perda neuronal na substância negra e em outras partes do cérebro. Com base na genética da DP, parece que a remoção anormal de proteínas e organelas devido a defeitos na autofagia e a degradação lisossômica têm papel patogênico na doença. Uma característica diagnóstica que serve como pista da doença é o corpo de Lewy, uma inclusão característica contendo *α-sinucleína*, uma proteína envolvida na transmissão sináptica. Enquanto a DP na maioria dos casos é esporádica, mutações pontuais e duplicações do gene que codifica a α-sinucleína causam a DP autossômica dominante. Os agregados de sinucleína são eliminados por autofagia (Cap. 2), e várias mutações associadas à DP estão em genes cujos produtos (LRRK2, Parkin, outros) parecem desempenhar papéis nas vias do tráfego endossômico implicadas na autofagia. Também se demonstrou que a heterozigosidade para a mutação na glicocerebrosidase, causadora da doença de Gaucher, é um fator de risco para DP. A glicocerebrosidase é uma enzima lisossômica, uma pista adicional que sugere que o *turnover* anormal dos constituintes celulares estabelece, de alguma forma, as bases para o desenvolvimento da DP.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Um achado macroscópico típico na necrópsia é a palidez da substância negra (Fig. 23.27A-B) e no *locus ceruleus*. As características microscópicas incluem a perda de neurônios pigmentados e catecolaminérgicos nessas regiões associada à gliose. Os **corpos de Lewy** (Fig. 23.27C) podem ser encontrados nos neurônios que permanecem. São inclusões citoplasmáticas e eosinofílicas, de formato redondo a alongado, podendo ser únicas ou múltiplas. Ao exame ultraestrutural, os corpos de Lewy consistem em filamentos finos, compostos de α-sinucleína e outras proteínas, incluindo neurofilamentos e ubiquitina. O outro achado histológico importante é a presença de **neuritos de Lewy**, neuritos distróficos que também contêm α-sinucleína agregada. A coloração imuno-histoquímica para a α-sinucleína destaca corpos de Lewy e neuritos de Lewy mais sutis em muitas regiões cerebrais fora da substância negra e em neurônios não dopaminérgicos, incluindo regiões da medula, ponte, amígdala e córtex cerebral. Com o tempo, aparecem nas áreas subcorticais e no córtex cerebral. Com o envolvimento do córtex cerebral, há a presença típica de demência, além de distúrbios do movimento.

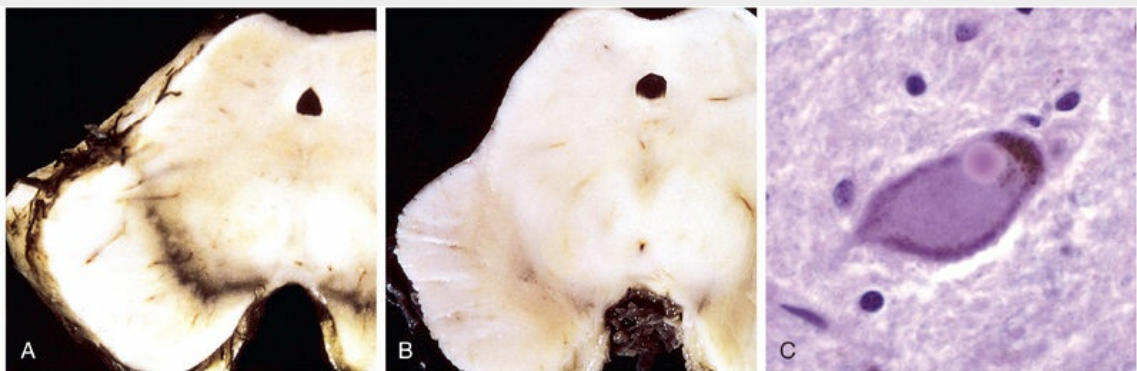



FIGURA 23.27 Doença de Parkinson. (A) Substância negra normal. (B) Substância negra despigmentada na doença de Parkinson idiopática. (C) Corpo de Lewy em um neurônio da substância negra observado em coloração rosa.

Características Clínicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

A DP manifesta-se comumente como um distúrbio do movimento na ausência de uma exposição tóxica ou outra etiologia subjacente conhecida. A doença geralmente progride ao longo de 10 a 15 anos, produzindo, com o tempo, desaceleração motora severa até o ponto de quase imobilidade. A morte costuma ser o resultado de pneumonia por aspiração ou trauma por quedas causadas pela instabilidade postural.

Os sintomas de movimento da DP respondem inicialmente à L-di-hidroxifenilalanina (L-DOPA), mas esse tratamento não retarda a progressão da doença. Ao longo do tempo, a L-DOPA torna-se menos efetiva e começa a causar flutuações problemáticas na função motora. Outro tratamento para os sintomas motores da DP é a estimulação cerebral profunda, na qual eletrodos são implantados no globo pálido ou no núcleo subtalâmico para modular os circuitos dos gânglios da base, permitindo, muitas vezes, uma redução significativa na dosagem de L-DOPA.

Embora o distúrbio de movimento associado à perda da via dopaminérgica nigroestriatal seja uma característica importante da DP, está claro que a doença possui manifestações clínicas e patológicas mais extensas. As lesões no tronco encefálico (no núcleo motor dorsal do vago e na formação reticular), antes do envolvimento da substância negra, podem dar origem a distúrbios comportamentais do sono, muitas vezes antes dos problemas motores. A demência, tipicamente com um curso discretamente flutuante e alucinações, emerge em muitos indivíduos com DP e é atribuível ao envolvimento do córtex cerebral. Quando a demência ocorre no prazo de 1 ano após o início dos sintomas motores, é chamada *demência com corpos de Lewy (DCL)*.

Doença de Huntington

A doença de Huntington (DH) é um distúrbio autossômico dominante do movimento associado à degeneração do corpo estriado (núcleo caudado e putâmen). O distúrbio é caracterizado por movimentos espasmódicos involuntários de todas as partes do corpo; movimentos de contorção das extremidades são típicos. A doença é implacavelmente progressiva, resultando em morte após um curso

******ebook converter DEMO Watermarks*******

médio de cerca de 15 anos. Os primeiros sintomas cognitivos incluem o esquecimento e transtornos afetivos e do pensamento, e pode haver uma progressão para demência grave. Como parte dessas mudanças comportamentais iniciais, a DH acarreta um risco aumentado de suicídio.

Patogenia

A DH é causada por expansões da repetição de trinucleotídeos CAG em um gene localizado em 4p16.3 que codifica a proteína huntingtina. Os alelos normais contêm 11 a 34 cópias da repetição; nos alelos causadores da doença, o número de repetições é aumentado, às vezes em torno de centenas. Existe uma forte correlação genótipo-fenótipo, com maior número de repetições resultando em doença de início precoce. Uma vez que os sintomas apareçam, no entanto, o curso da doença não é afetado pelo tamanho das repetições. Outras expansões das repetições de CAG (codificação de glutamina) ocorrem durante a espermatogênese, de modo que a transmissão paterna pode estar associada ao início mais precoce na próxima geração, um fenômeno denominado *antecipação* (Cap. 7).

A DH parece ser causada por um ganho de função tóxico relacionado com o trato expandido de poliglutamina na huntingtina. A proteína mutante está sujeita a ubiquitinação e proteólise, produzindo fragmentos que podem formar grandes agregados intranucleares. Como em outras doenças degenerativas, suspeita-se que os agregados menores dos fragmentos de proteínas anormais sejam tóxicos. Demonstrou-se que esses agregados têm uma série de ações potencialmente prejudiciais, incluindo o sequestro de fatores de transcrição, a interrupção das vias de degradação de proteína e a perturbação da função mitocondrial. É provável que alguma combinação dessas aberrações contribua para a patogenia da DH.

Morfologia

Ao exame macroscópico, o cérebro é pequeno e exibe uma notável

******ebook converter DEMO Watermarks*******

atrofia do núcleo caudado e, às vezes, de forma menos acentuada, o putâmen (Fig. 23.28). O globo pálido pode estar secundariamente atrofiado, os ventrículos laterais e o terceiro ventrículo estão dilatados. Frequentemente, também se observa atrofia no lobo frontal, menos frequentemente no lobo parietal, e ocasionalmente em todo o córtex.

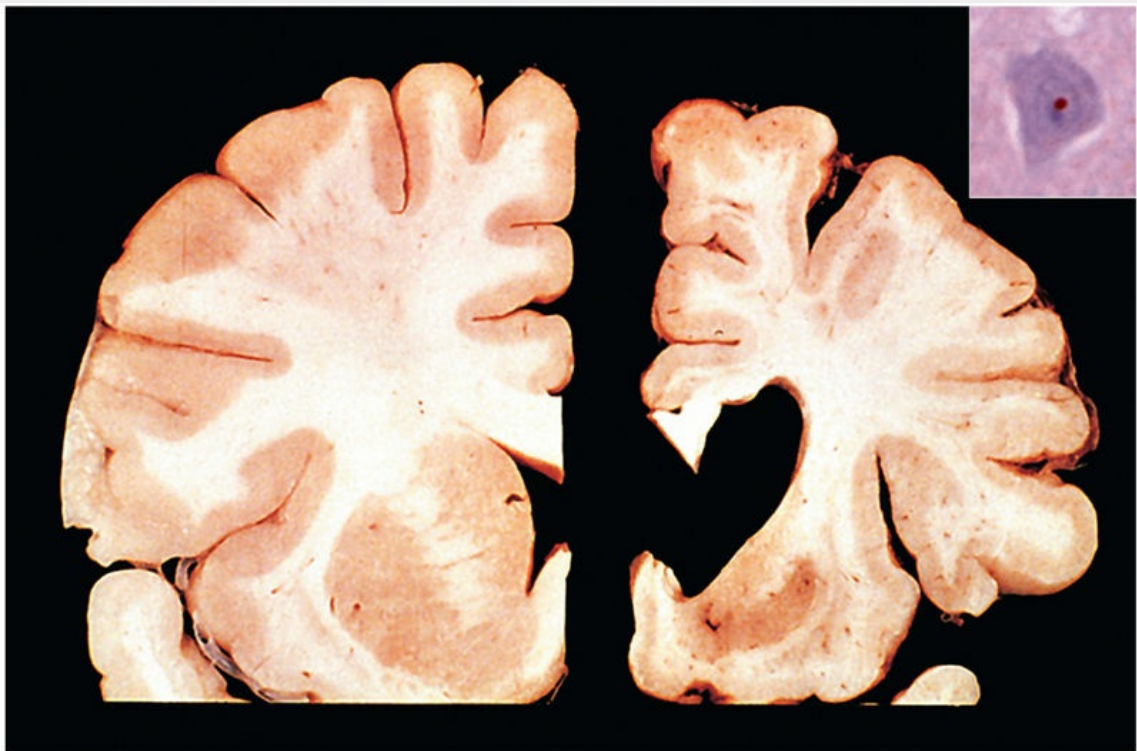



FIGURA 23.28 Doença de Huntington. Hemisfério normal (*esquerdo*) comparado a um hemisfério com doença de Huntington (*direita*) exibindo atrofia do corpo estriado e dilatação ventricular. *Detalhe*, uma inclusão intranuclear em um neurônio cortical é fortemente imunorreativa para ubiquitina. (Foto macroscópica. Cortesia do Dr. Vonsattel, Columbia University, New York.).

O exame microscópico revela perda severa de neurônios nas regiões afetadas do corpo estriado, além de gliose. Os neurônios espinhosos, de tamanho médio, que liberam os neurotransmissores ácido γ-aminobutírico (GABA), encefalina, dinorfina e substância P são especialmente sensíveis, desaparecendo no início da doença. Existe uma forte correlação entre o grau de degeneração no corpo

******ebook converter DEMO Watermarks*******

estriado e a gravidade dos sintomas motores; há também uma associação entre perda neuronal cortical e demência. Nos neurônios remanescentes do corpo estriado e no córtex, existem inclusões intranucleares que contêm agregados de proteína huntingtina ubiquitinada (Fig. 23.28, *detalhe*).

Ataxias Espinocerebelares

As ataxias espinocerebelares (AECs) são um grupo heterogêneo de várias dezenas de doenças com achados clínicos que incluem uma combinação de ataxia cerebelar e sensorial, espasticidade e neuropatia periférica sensório-motora. Distinguem-se umas das outras com base em diferentes mutações causais, padrões de hereditariedade, idade do paciente no início da doença, sinais e sintomas. Este grupo de doenças afeta, em extensão variável, córtex cerebelar, medula espinal, outras regiões cerebrais e nervos periféricos. A degeneração de neurônios, muitas vezes sem outras alterações histopatológicas distintivas, ocorre nas áreas afetadas e está associada à gliose leve. Os sintomas clínicos adicionais que acompanham a ataxia podem ajudar a distinguir entre os subtipos bem caracterizados. Embora muitos tipos genéticos distintos de AECs tenham sido identificados, existem muitos casos que não se enquadram em uma das formas já caracterizadas.

Tal como acontece com a DH, várias formas de AECs são causadas por expansões de repetição de CAG que codificam os tratos de poliglutamina em vários genes. Nessas formas de AECs, assim como funciona na DH, estão presentes inclusões intranucleares neuronais contendo a proteína anormal, e há uma correlação inversa entre o grau de expansão da repetição e a idade do paciente no início da doença. Outras AECs são causadas por expansões repetidas em regiões não traduzidas ou por outros tipos de mutações.

A *ataxia de Friedreich* é um distúrbio autossômico recessivo que geralmente se manifesta na primeira década da vida com marcha atáxica, seguida por perda de coordenação da mão e disartria. A maioria dos pacientes desenvolve pés cavos e cifoescoliose, e há alta

******ebook converter DEMO Watermarks*******

incidência de doença cardíaca e diabetes. A doença geralmente é causada por uma expansão da repetição do trinucleotídeo GAA no gene que codifica a frataxina, uma proteína que regula os níveis celulares de ferro, particularmente nas mitocôndrias. A expansão da repetição resulta em níveis diminuídos de proteína através do silenciamento transcricional; a diminuição da frataxina leva à disfunção mitocondrial, bem como ao aumento do dano oxidativo.

Esclerose Lateral Amiotrófica

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) resulta da morte dos neurônios motores inferiores na medula espinal e tronco encefálico, bem como dos neurônios motores superiores (células Betz) no córtex motor. A perda de neurônios motores inferiores resulta na desnervação de músculos, atrofia muscular (a "amiotrofia" da condição), fraqueza e fasciculações, enquanto a perda de neurônios motores superiores resulta em paresia, hiper-reflexia e espasticidade, além do sinal de Babinski. Uma consequência adicional da perda do neurônio motor superior é a degeneração dos tratos corticoespinais na porção lateral da medula espinal ("esclerose lateral"). A sensibilidade não costuma ser afetada, mas o prejuízo cognitivo não é raro.

A doença afeta os homens um pouco mais frequentemente do que as mulheres e manifesta-se clinicamente na quinta década de vida ou mais tarde. Em geral, começa com sutil fraqueza assimétrica da extremidade distal. À medida que a doença evolui, a força e a massa musculares diminuem, e ocorrem contrações involuntárias de unidades motoras individuais, denominadas *fasciculações*. A doença acaba por envolver os músculos respiratórios, levando a episódios recorrentes de infecção pulmonar, que é a causa habitual da morte. O equilíbrio entre o acometimento do neurônio motor superior e inferior pode variar, embora a maioria dos pacientes exiba envolvimento de ambos. Em alguns pacientes, a degeneração dos núcleos motores cranianos inferiores do tronco encefálico ocorre no início e progride rapidamente, um padrão de doença denominado *esclerose lateral amiotrófica bulbar*. Neste padrão de doença, as anormalidades na fala e deglutição predominam.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Patogenia

Embora a maioria dos casos seja esporádica, cerca de 10% são familiares, a maior parte com herança autossômica dominante. A doença familiar começa mais cedo do que a doença esporádica, mas, uma vez que os sintomas aparecem, o curso clínico é semelhante em ambas as formas. As mutações no gene da superóxido dismutase, *SOD1*, no cromossomo 21, foram a primeira causa genética identificada da ELA e representam cerca de 20% das formas familiares. Acredita-se que essas mutações gerem formas anormais da proteína SOD1 com falha no dobramento, que podem desencadear a resposta à proteína desdobrada e causar a morte apoptótica dos neurônios.

Vários outros *loci* genéticos foram identificados como associados à ELA. A causa mais comum da ELA familiar é a expansão da repetição de hexanucleotídeos em um gene denominado *C9orf72*, que também costuma estar expandido na degeneração lobar frontotemporal. A proteína codificada por *C9orf72* associa-se a proteínas de ligação ao RNA; notavelmente, dois outros genes que, quando mutados, podem causar ELA, TDP43 (também associado à DLFT) e FUS, codificam proteínas de ligação ao RNA. Essa convergência sugere que uma anomalia do processamento de RNA contribui, direta ou indiretamente, para a patogenia da ELA, mas ainda não há certezas quanto à forma como as mutações em SOD1 se encaixam neste contexto, e ainda há muito a ser descoberto. Como esperado da sobreposição genética, há certa sobreposição clínica entre a ELA e a DLFT, tal como o comprometimento cognitivo.

Morfologia

As alterações macroscópicas mais marcantes são encontradas nas raízes anteriores da medula espinal, que estão finas e cinzas. Em casos especialmente graves, o giro pré-central (córtex motor) encontra-se levemente atrófico devido à morte dos neurônios motores superiores. O exame microscópico demonstra **redução no número de neurônios do corno anterior** ao longo de toda a medula

******ebook converter DEMO Watermarks*******

espinal, associada à gliose reativa e à perda de fibras mielinizadas da raiz anterior. Achados semelhantes são encontrados com o envolvimento dos núcleos motores do nervo craniano, exceto naqueles que abastecem os músculos extraoculares, que são poupados em todos os pacientes, com exceção de alguns sobreviventes a longo prazo. É possível observar inclusões citoplasmáticas que contêm TDP43 em um subgrupo de casos. Com a perda da inervação decorrente da morte de células do corno anterior, os músculos esqueléticos apresentam atrofia neurogênica.

Resumo

Doenças neurodegenerativas

- As doenças neurodegenerativas causam sintomas que dependem do padrão de envolvimento cerebral. A doença cortical geralmente se manifesta como alteração cognitiva, mudanças na personalidade e transtornos da memória; os distúrbios dos gânglios da base costumam se manifestar como distúrbios do movimento.
- Muitas das doenças neurodegenerativas estão associadas a diversos agregados proteicos, que servem como características patológicas distintivas. As formas familiares dessas doenças estão associadas a mutações nos genes que codificam essas proteínas ou que controlam seu metabolismo. Alguns desses agregados proteicos podem mostrar propriedades semelhantes a príons, facilitando a propagação de uma célula para a próxima.
- Entre as demências, a doença de Alzheimer (com placas de Aβ e emaranhados de tau) é a mais comum; outras doenças predominantemente demenciais incluem as várias formas de DLFTs (ambas as formas com lesões contendo tau e outros tipos de inclusões) e a demência com corpos de Lewy (com lesões

******ebook converter DEMO Watermarks*******

contendo α-sinucleína).

- Entre os distúrbios do movimento hipocinético, a doença de Parkinson é a mais comum, com inclusões contendo α-sinucleína.
- A ELA é a forma mais comum de doença do neurônio motor, com diversas causas genéticas e formas esporádicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores

A incidência anual de tumores do SNC varia de 10 a 17 por 100 mil indivíduos para tumores intracranianos e de 1 a 2 por 100 mil indivíduos para tumores intraespinais; cerca de metade a três quartos são tumores primários, e o restante é metastático. Os tumores do SNC constituem uma proporção maior de cânceres infantis, representando até 20% de todos os tumores pediátricos. Os tumores infantis do SNC diferem daqueles em adultos, tanto no subtipo histológico quanto na localização. Na infância, é provável que os tumores tenham origem na fossa posterior, ao passo que os tumores em adultos são, em sua maioria, supratentoriais.

Os tumores do sistema nervoso possuem características únicas que os separam dos processos neoplásicos em outros lugares do corpo.

- Estes tumores não apresentam estágios pré-malignos ou *in situ* morfologicamente evidentes comparáveis aos dos carcinomas.
- Mesmo as lesões de baixo grau podem se infiltrar em grandes regiões do cérebro, levando a graves déficits clínicos, incapacidade de ressecção e prognóstico desfavorável.
- O local anatômico da neoplasia pode influenciar o resultado, independentemente da classificação histológica, devido a efeitos locais (p. ex., um meningioma benigno pode causar parada cardiorrespiratória devido à compressão da medula).
- Mesmo os gliomas mais altamente malignos raramente se disseminam para fora do SNC.

Gliomas

Os gliomas são tumores do parênquima cerebral que há muito foram classificados como *astrocitomas*, *oligodendrogliomas* e *ependimomas* com base em sua semelhança morfológica a diferentes tipos de células gliais. Com as novas informações genéticas, tornou-se claro que os gliomas são uma família molecularmente distinta de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

lesões neoplásicas, independente dos padrões histológicos. No entanto, os padrões histológicos continuam a determinar o diagnóstico e a orientar o tratamento, e o refinamento baseia-se na caracterização molecular. Os gliomas difusos constituem a grande maioria dos gliomas que ocorrem em adultos e incluem astrocitomas difusos e oligodendrogliomas.

Astrocitoma Difuso

Os astrocitomas representam cerca de 80% dos gliomas em adultos. São mais frequentes na quarta a sexta décadas de vida e costumam ser encontrados nos hemisférios cerebrais. Os sinais e sintomas mais comuns são convulsões, dores de cabeça e déficits neurológicos focais relacionados com o local anatômico de envolvimento. **Com base em características histológicas, os astrocitomas são estratificados em três grupos: astrocitoma difuso (grau II), astrocitoma anaplásico (grau III) e glioblastoma (grau IV), com prognóstico cada vez mais sombrio à medida que o grau aumenta.** Há novos indícios de que os subtipos genéticos fornecem importantes informações prognósticas adicionais.

Os astrocitomas difusos podem manter-se estáticos por vários anos, mas em algum momento eles progridem; a taxa média de sobrevida é de mais de 5 anos. Por fim, os pacientes sofrem uma rápida deterioração clínica que está correlacionada com o surgimento de características anaplásicas e o crescimento mais rápido do tumor. Outros pacientes apresentam glioblastoma desde o início. Uma vez que as características histológicas do glioblastoma tenham aparecido, o prognóstico é muito desfavorável; com tratamento (ressecção, radioterapia e quimioterapia), a taxa média de sobrevida é de apenas 15 meses.

Morfologia

Os astrocitomas de grau II e III são tumores mal definidos, cinzentos e infiltrativos que se expandem e distorcem o cérebro

******ebook converter DEMO Watermarks*******

invadido sem formar uma massa discreta (Fig. 23.29A). Há sempre presença de infiltração para além das margens manifestamente evidentes. A superfície de corte do tumor é firme ou macia e gelatinosa; pode-se observar degeneração cística. No glioblastoma, a variação no aspecto macroscópico do tumor de região para região é característica (Fig. 23.29B). Algumas áreas são firmes e brancas, outras são moles e amarelas (resultado da necrose tecidual), e outras mostram, ainda, regiões de degeneração cística e hemorragia.

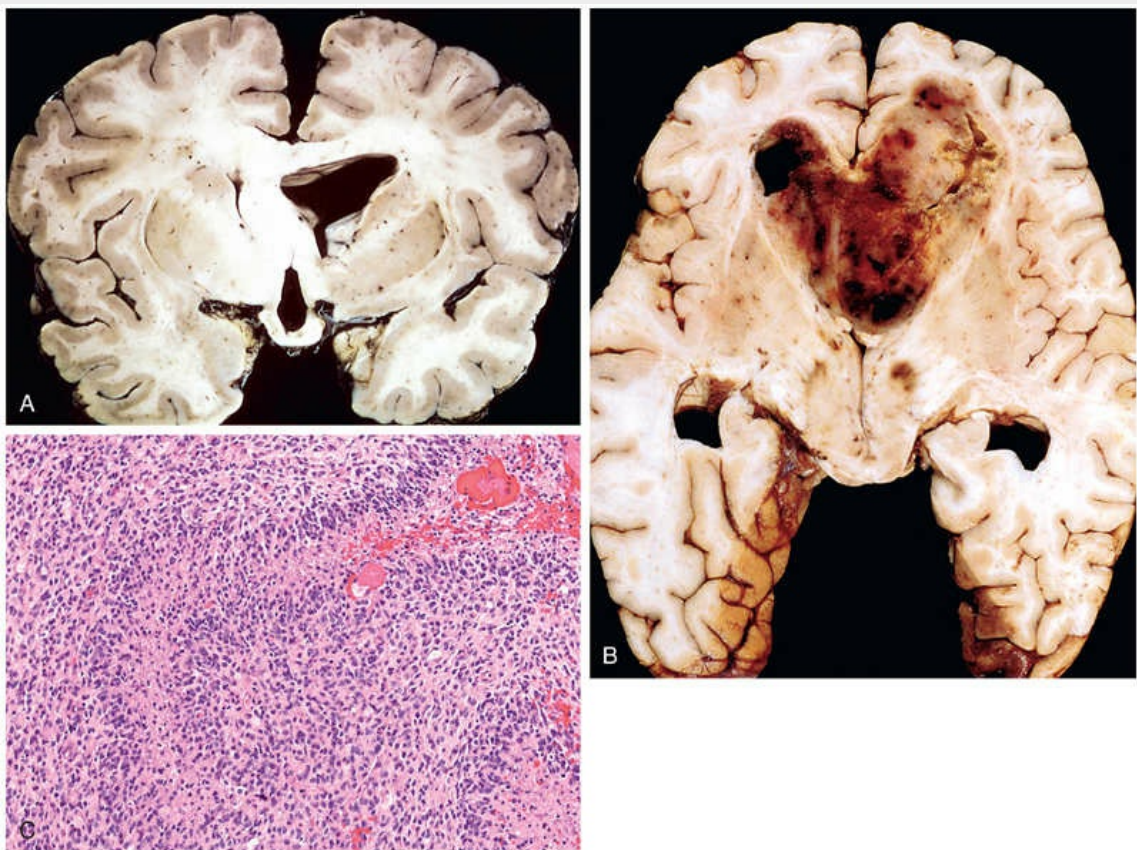



FIGURA 23.29 Astrocitomas difusos. (A) O astrocitoma de grau II é visto como substância branca expandida do hemisfério cerebral esquerdo e corpo caloso e fórnices espessados. (B) Glioblastoma apresentando-se como uma massa necrótica, hemorrágica e infiltrante. (C) O glioblastoma é um tumor densamente celular com necrose e arranjo em *pseudopaliçada* dos núcleos das células tumorais ao longo da borda da zona necrótica.

Microscopicamente, os astrocitomas de baixo grau (grau II da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

OMS) são caracterizados por um aumento leve a moderado do número de núcleos de células gliais, pleomorfismo nuclear um tanto variável e uma rede interveniente de processos celulares astrocíticos finos e positivos para proteína *ácida* fibrilar *glial* (GFAP) que dão ao fundo uma aparência fibrilar. A transição entre tecido neoplásico e normal é indistinta e as células tumorais podem ser vistas infiltrando o tecido normal a muitos centímetros de distância da lesão principal. Os astrocitomas anaplásicos exibem regiões mais densamente celulares e com maior pleomorfismo nuclear; há presença de figuras mitóticas. O glioblastoma tem um aspecto histológico semelhante ao do astrocitoma anaplásico, bem como necrose (geralmente presente como faixas sinuosas de necrose com células tumorais em paliçada ao longo da borda) ou proliferação microvascular (Fig. 23.29C).

Oligodendroglioma

Oligodendrogliomas representam 5% a 15% dos gliomas e costumam ser detectados na quarta e quinta décadas de vida. Os pacientes podem ter tido vários anos de queixas neurológicas anteriores, muitas vezes incluindo convulsões. As lesões são encontradas, na maioria das vezes, nos hemisférios cerebrais, principalmente nos lobos frontal ou temporal. A combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia proporciona uma taxa média de sobrevida de 10 a 20 anos para oligodendrogliomas bem diferenciados (grau II da OMS) ou de 5 a 10 anos para oligodendrogliomas anaplásicos (grau III da OMS).

Morfologia

Os oligodendrogliomas bem diferenciados (grau II da OMS) são tumores infiltrativos que formam massas cinzentas e gelatinosas e podem apresentar cistos, hemorragia focal e calcificação. Ao exame microscópico, o tumor é composto de camadas de células regulares com núcleos esféricos contendo cromatina finamente granular (semelhante à dos oligodendrócitos normais) envolvida por um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

halo claro de citoplasma (Fig. 23.30). O tumor normalmente contém uma delicada rede de capilares anastomosados. A calcificação, presente em até 90% desses tumores, varia em extensão de focos microscópicos a deposições maciças. A atividade mitótica costuma ser baixa. O oligodendroglioma anaplásico (grau III da OMS) é um subtipo mais agressivo com maior densidade celular, anaplasia nuclear, aumento da atividade mitótica e, muitas vezes, proliferação microvascular.

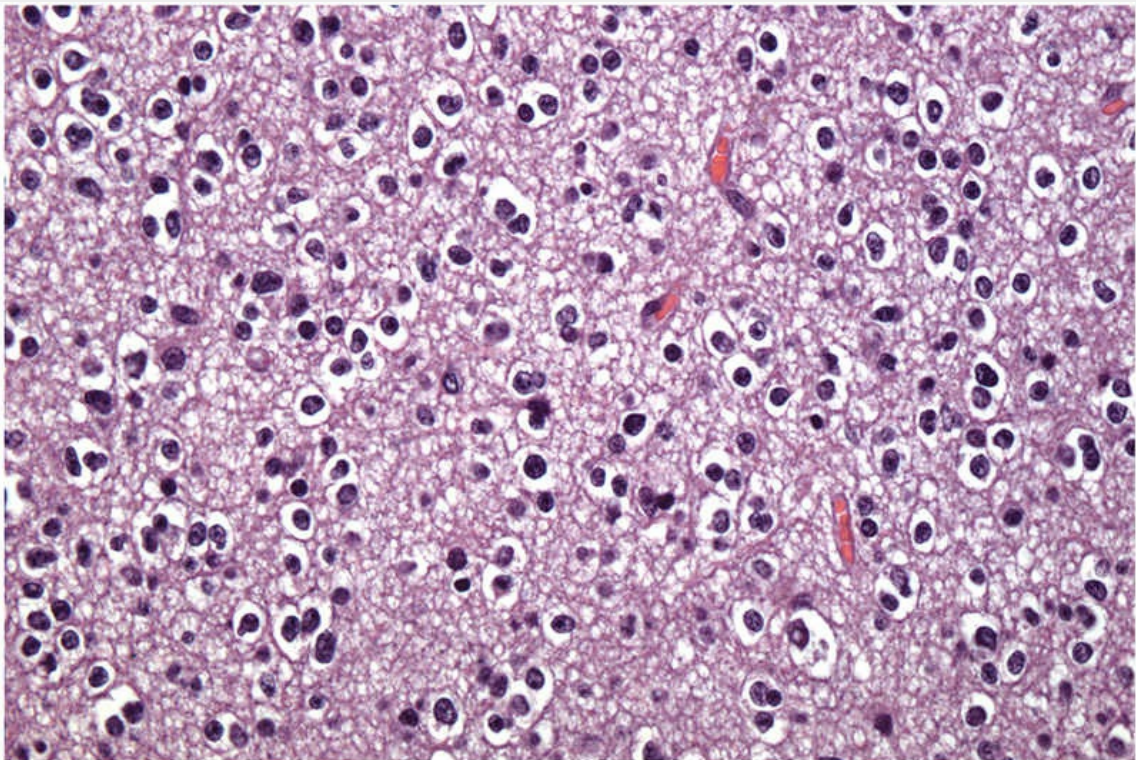



FIGURA 23.30 No oligodendroglioma, as células tumorais possuem núcleos arredondados, muitas vezes com um halo citoplasmático claro. Os vasos sanguíneos ao fundo são finos e podem formar um padrão de entrelaçamento.

Genética e Patogenia

Várias classes de alterações genéticas causadoras de tumores foram descritas nos gliomas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- Mutações nos genes da *isocitrato desidrogenase (IDH)* são normalmente observadas em oligodendrogliomas e astrocitomas de grau II. Essas mutações podem ocorrer em IDH1 ou IDH2 e levar ao aumento da produção de 2-hidroxiglutarato, o que interfere na atividade de várias enzimas que regulam a expressão gênica (Cap. 6).
- Mutações no promotor da *telomerase*, que contribui para a imortalização das células tumorais (Cap. 6), são observadas em glioblastomas e outros tumores astrocíticos. Nos tumores com mutações da IDH, as mutações da telomerase são incomuns; alternativamente, esses tumores muitas vezes apresentam mutações de perda de função em *ATRX*, o que normalmente suprime eventos de recombinação que podem preservar o comprimento dos telômeros, um mecanismo chamado alongamento alternativo dos telômeros.
- Há presença de codeleção dos segmentos cromossômicos 1p e 19q nos oligodendrogliomas. O mecanismo pelo qual essas alterações cromossômicas moldam a morfologia do tumor e a resposta ao tratamento não é conhecido.
- Outras alterações genéticas, que também são comuns em tumores fora do SNC, incluem mutações que levam à superexpressão do receptor do EGF e outras tirosina cinases receptoras, ou desativam p53 ou RB (Cap. 6).

Glioma de Linha Média

Os gliomas da linha média surgem com mais frequência no tronco cerebral (especificamente na ponte) e também ocorrem na medula espinal e no tálamo. São infiltrativos e resultam em significativo comprometimento neurológico devido à ruptura das estruturas cruciais próximas. Embora possam não exibir características típicas de alto grau, tais como necrose ou proliferação vascular, muitas vezes se comportam agressivamente. Estas lesões geralmente adquiriram mutações pontuais na histona H3, cuja consequência é a perda de um resíduo de lisina que é alvo de modificações pós-translacionais que regulam a expressão gênica, outro exemplo de oncogênese por meio

******ebook converter DEMO Watermarks*******

da alteração do “epigenoma” da célula cancerígena. Ainda não se determinou exatamente como essa mutação contribui para a transformação celular.

Astrocitoma Pilocítico

Astrocitomas pilocíticos são tumores relativamente benignos que costumam afetar crianças e jovens adultos. Localizados normalmente no cerebelo, também podem envolver o terceiro ventrículo, as vias ópticas, a medula espinal e, ocasionalmente, os hemisférios cerebrais. Há com frequência um cisto associado ao tumor, e os sintomas que aparecem após a ressecção incompleta das lesões podem estar associados ao aumento do cisto, em vez do crescimento do componente sólido. Tumores que envolvem o hipotálamo são especialmente problemáticos porque não podem ser ressecados completamente.

Uma alta proporção de astrocitomas pilocíticos apresenta mutações ou translocações ativadoras envolvendo o gene que codifica a serina-treonina cinase BRAF, o que resulta na ativação da via de sinalização MAPK. Os astrocitomas pilocíticos não apresentam mutações em *IDH1* e *IDH2*, o que corrobora sua distinção dos gliomas difusos de baixo grau.

Morfologia

Um astrocitoma pilocítico costuma ser cístico, com um nódulo mural na parede do cisto; caso seja sólido, geralmente é bem circunscrito. O tumor é composto de células bipolares com processos “capilares” longos e finos que são positivos para GFAP. Há frequente presença de fibras de Rosenthal, corpos granulares eosinofílicos e microcistos, enquanto necrose e mitoses são raras.

Ependimoma

Os ependimomas surgem frequentemente próximos ao sistema ventricular revestido pelo epêndima, incluindo o canal central da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

medula espinal. Nas primeiras 2 décadas de vida, geralmente ocorrem perto do quarto ventrículo e constituem 5% a 10% dos tumores cerebrais primários nessa faixa etária. Em adultos, a medula espinal é a localização mais comum; os tumores neste local são particularmente frequentes no contexto da neurofibromatose tipo 2 (Cap. 22). O desfecho clínico para os ependimomas supratentoriais e espinais completamente ressecados é melhor do que para aqueles da fossa posterior.

Morfologia

No quarto ventrículo, os ependimomas normalmente são massas sólidas ou papilares que se estendem a partir do assoalho ventricular. Os tumores são compostos de células com núcleos regulares, de redondos a ovais, e abundante cromatina granular. Entre os núcleos há um fundo fibrilar de densidade variável. As células tumorais podem formar estruturas arredondadas ou alongadas **(rosetas, canais)** que se assemelham ao canal ependimário embriológico, com processos longos e delicados que se estendem para um lúmen (Fig. 23.31); presentes com mais frequência estão as **pseudorrosetas perivasculares**, nas quais as células tumorais estão dispostas em torno de vasos com uma área intermediária contendo processos ependimários finos. Os ependimomas anaplásicos exibem aumento da densidade celular, altas taxas mitóticas, necrose, proliferação microvascular e diferenciação ependimária menos evidente.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

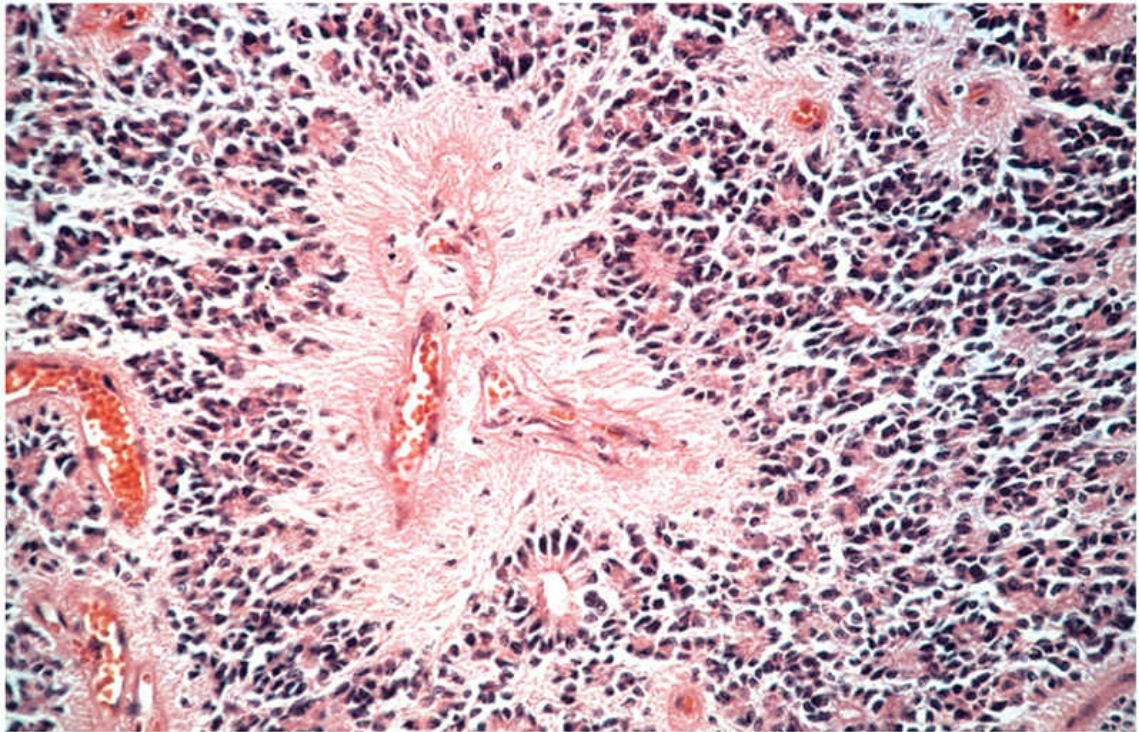



FIGURA 23.31 Aparência microscópica do ependimoma.

Tumores Neuronais

Muito menos frequentes do que os gliomas, os tumores compostos por células com características neuronais são tipicamente lesões de menor grau que, muitas vezes, se apresentam com convulsões. Embora uma certa diferenciação neuronal possa ser observada em muitos tumores, as lesões neste grupo são primariamente constituídas por células que expressam marcadores neuronais, tais como sinaptofisina e neurofilamentos.

- O *neurocitoma central* é uma neoplasia de baixo grau encontrada dentro e adjacente ao sistema ventricular (geralmente no ventrículo lateral ou terceiro ventrículo); caracteriza-se por núcleos igualmente espaçados, arredondados e uniformes, e muitas vezes ilhas de neurópilos.
- O *tumor neuroepitelial disembrioplásico* é um tumor distinto e de baixo grau em crianças e jovens adultos que cresce

******ebook converter DEMO Watermarks*******

lentamente, muitas vezes manifesta-se como um distúrbio convulsivo e apresenta um prognóstico favorável após a ressecção. Costuma estar localizado no lobo temporal superficial e consiste em pequenas células neuronais redondas dispostas em colunas e em torno de núcleos centrais de processos.

- *Gangliogliomas* são tumores com uma mistura de elementos gliais, geralmente um astrocitoma de baixo grau e neurônios com aparência madura. A maioria desses tumores cresce lentamente e muitas vezes se manifesta com convulsões. Cerca de 20% a 50% dos gangliogliomas provocam mutações de ponto no gene *BRAF*.

Neoplasias Embrionárias (Primitivas)

Alguns tumores de origem neuroectodérmica têm aspecto primitivo de "célula pequena arredondada", que é uma reminiscência de células progenitoras normais encontradas no SNC em desenvolvimento. A diferenciação é muitas vezes limitada, mas pode progredir em várias linhagens. O mais comum é o *meduloblastoma*, representando 20% dos tumores cerebrais pediátricos.

Meduloblastoma

O meduloblastoma ocorre predominantemente em crianças e exclusivamente no cerebelo. Os marcadores neuronais e gliais são quase sempre expressos, pelo menos até certo ponto. É altamente maligno e o prognóstico para pacientes não tratados é desanimador; no entanto, o meduloblastoma é intensamente radiossensível. Com excisão total, quimioterapia e irradiação, a taxa de sobrevida em 5 anos pode atingir 75%. Há uma série de padrões histológicos observados no meduloblastoma que são informativos sobre o prognóstico e se correlacionam em parte com a genética subjacente.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Em crianças, os meduloblastomas localizam-se na linha média do cerebelo; os tumores laterais ocorrem com mais frequência em adultos. O tumor costuma ser bem circunscrito, cinza e friável, e pode ser visto se estendendo para a superfície das folhas cerebelares e envolvendo as leptomeninges (Fig. 23.32A). Os meduloblastomas são densamente celulares, com camadas de células anaplásicas ("azuis pequenas") (Fig. 23.32B). As células tumorais individuais são pequenas, com pouco citoplasma e núcleos hipercromáticos; as mitoses são abundantes. Muitas vezes, a diferenciação neuronal focal é vista na forma de rosetas, que se assemelham bastante às rosetas encontradas nos neuroblastomas; são caracterizadas por células tumorais primitivas que envolvem o neurópilo central (material rosa delicado formado por processos neuronais).

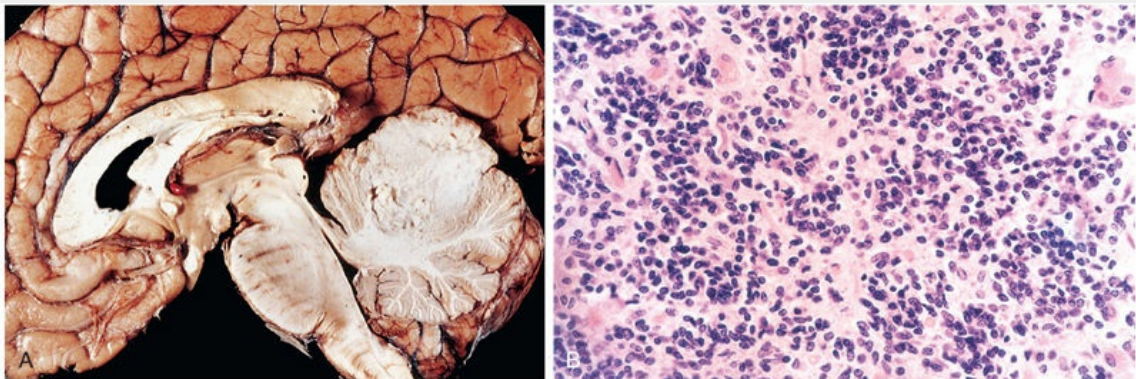



FIGURA 23.32 Meduloblastoma. (A) Seção sagital de um cérebro que mostra meduloblastoma envolvendo o vérmis superior do cerebelo. (B) Aparência microscópica do meduloblastoma, mostrando células tumorais, em sua maior parte, pequenas, azuis e de aparência primitiva.

Patogenia

A análise genética do meduloblastoma revelou vários subtipos associados a diferentes desfechos clínicos. As abordagens atuais separam o meduloblastoma em grupos distintos com diferentes vias

******ebook converter DEMO Watermarks*******

patogênicas centrais ou mutações condutoras. Exemplos de vias oncogênicas nesses tumores são:

- *Ativação da via Wnt*, geralmente associada a mutações de ganho de função no gene da β-catenina; apresenta o prognóstico mais favorável de todos os subtipos genéticos e costumam ser tumores de tipo clássico.
- *Ativação da via Hedgehog*, geralmente associada a mutações de perda de função em *PTCH1*, um regulador negativo da via Hedgehog; estes tumores apresentam prognóstico intermediário, mas a presença concomitante de mutação em *TP53* ocasiona prognóstico muito desfavorável.
- *Superexpressão do MYC*, devido à amplificação de *MYC*, bem como a outras mudanças que resultam em expressão aumentada; estes tumores apresentam os piores prognósticos.

Estão em curso ensaios clínicos que procuram adaptar a terapia direcionada a alterações moleculares, com o objetivo de evitar a terapia de radiação, quando possível.

Outros Tumores Parenquimatosos

Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central

O linfoma primário do SNC, que ocorre principalmente como linfomas difusos de grandes células B, representa 2% dos linfomas extranodais e 1% dos tumores intracranianos. É a neoplasia mais comum do SNC em indivíduos imunossuprimidos, nos quais os tumores são quase sempre positivos para o vírus Epstein-Barr (EBV). Em populações não imunossuprimidas, a faixa etária é relativamente ampla, com a incidência aumentando após os 60 anos de idade. Independentemente do contexto clínico, o linfoma cerebral primário é uma doença agressiva com resposta relativamente ruim à quimioterapia em comparação com os linfomas periféricos.

Em pacientes com linfoma cerebral primário, verificam-se, com frequência, múltiplos nódulos tumorais no parênquima cerebral, mas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

o envolvimento de locais fora do SNC é incomum. Por outro lado, o linfoma que se origina fora do SNC raramente se dissemina para o parênquima cerebral; quando isso ocorre, o tumor costuma envolver também o LCR ou as meninges.

Morfologia

As lesões geralmente envolvem estruturas cinzentas profundas, bem como a substância branca e o córtex. A disseminação periventricular é comum. Os tumores são relativamente bem-definidos em comparação com as neoplasias gliais, mas são menos discretos do que as metástases. Os tumores associados ao EBV muitas vezes apresentam extensas áreas de necrose. Os tumores são quase sempre linfomas agressivos de grandes células B, embora outros tipos histológicos possam ser encontrados. Microscopicamente, as células linfoides malignas acumulam-se em torno dos vasos sanguíneos e infiltram-se no parênquima cerebral circundante. O diagnóstico é confirmado pela imuno-histoquímica para marcadores de células B como o CD20, que também é um alvo de anticorpos terapêuticos.

Tumores das Células Germinativas

Os *tumores das células germinativas* primários do cérebro ocorrem ao longo da linha média, com mais frequência nas regiões pineal e suprasselar. Representam 0,2% a 1% dos tumores cerebrais em indivíduos de ascendência europeia, mas até 10% dos tumores cerebrais em indivíduos de etnia japonesa. São tumores da juventude, com 90% ocorrendo durante as primeiras 2 décadas de vida. Os tumores de células germinativas na região pineal apresentam forte predominância masculina. O tumor de célula germinal primário do SNC mais comum é o *germinoma*, um tumor que se assemelha bastante ao seminoma testicular (Cap. 18). Há também envolvimento secundário do SNC por tumores metastáticos das células germinativas gonadais.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Meningiomas

Os *meningiomas* são tumores predominantemente benignos que surgem das células meningoteliais aracnoides. Costumam ocorrer em adultos e muitas vezes estão ligados à dura-máter. Os meningiomas podem ser encontrados ao longo de qualquer uma das superfícies externas do cérebro, bem como dentro do sistema ventricular, onde surgem a partir das células aracnoides estromais do plexo coroide. Em geral, são notados em razão de vagos sintomas não localizados ou com achados focais referentes à compressão do cérebro adjacente. A maioria dos meningiomas é facilmente separável do cérebro subjacente, mas alguns tumores são infiltrativos, uma característica associada a um risco aumentado de recorrência. O prognóstico geral é determinado por tamanho e posição da lesão, acessibilidade cirúrgica e grau histológico.

Quando um indivíduo apresenta múltiplos meningiomas, especialmente associados a schwannomas do oitavo nervo ou tumores gliais, o diagnóstico de neurofibromatose do tipo 2 (NF2) deve ser considerado (Cap. 22). Cerca de metade dos meningiomas não associados à NF2 apresenta mutações somáticas de perda de função no gene supressor de tumor *NF2* no braço longo do cromossomo 22 (22q). Essas mutações são encontradas em todos os graus de meningiomas, sugerindo que elas estão envolvidas no iniciação tumoral. Entre os tumores esporádicos que não apresentam mutações na *NF2*, várias outras mutações condutoras foram identificadas, inclusive nos genes que regulam a via Hedgehog, bem como em várias moléculas de sinalização e fatores de transcrição.

Morfologia

Os **meningiomas** (grau I da OMS) crescem como massas bem definidas baseadas na dura-máter que podem comprimir o cérebro, mas normalmente não o invadem (Fig. 23.33A). A extensão para o osso subjacente pode estar presente. Os padrões histológicos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

variados incluem: **meningoteliais**, relativos a aglomerados espiralados e compactos de células sem membranas celulares visíveis; **fibroblásticos**, com células alongadas e abundante deposição de colágeno; **transicionais**, com características dos tipos meningotelial e fibroblástico; **psamomatosos**, com numerosos corpos de psamoma (Fig. 23.33B); e **secretores**, com espaços semelhantes a glândulas contendo material eosinofílico PAS-positivo.

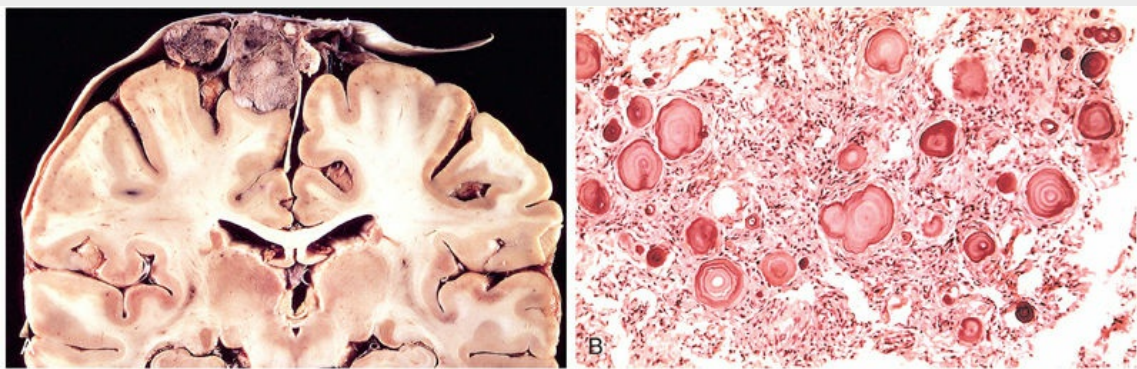



FIGURA 23.33 Meningioma. (A) Meningioma multilobular parassagital ligado à dura-máter com compressão do cérebro subjacente. (B) Meningioma com um padrão espiralado de crescimento celular e corpos de psamoma.

Os **meningiomas atípicos** (grau II da OMS) são reconhecidos pela presença de uma taxa mitótica aumentada ou nucléolos proeminentes, aumento da celularidade, crescimento sem padrão, alta relação núcleo-citoplasma ou necrose. Esses tumores exibem crescimento local mais agressivo e maior taxa de recorrência, e podem exigir terapia além da cirurgia. Alguns padrões histológicos – células claras e cordoides – também se correlacionam com o comportamento mais agressivo, assim como a presença de invasão cerebral.

Os **meningiomas anaplásicos (malignos)** (grau III da OMS) são tumores altamente agressivos que podem parecer morfologicamente com um sarcoma ou carcinoma de alto grau. As taxas mitóticas são geralmente muito mais altas do que nos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

meningiomas atípicos.

Tumores Metastáticos

As lesões metastáticas, principalmente carcinomas, representam aproximadamente um quarto a metade dos tumores intracranianos. Os locais primários mais comuns são pulmão, mama, pele (melanoma), rim e trato gastrointestinal, que juntos representam cerca de 80% dos casos. As metástases formam massas claramente demarcadas, muitas vezes na junção das substâncias cinzenta e branca, e provocam edema local (Fig. 23.34). O limite entre o tumor e o parênquima cerebral também é nítido ao nível microscópico, com gliose reativa circundante.

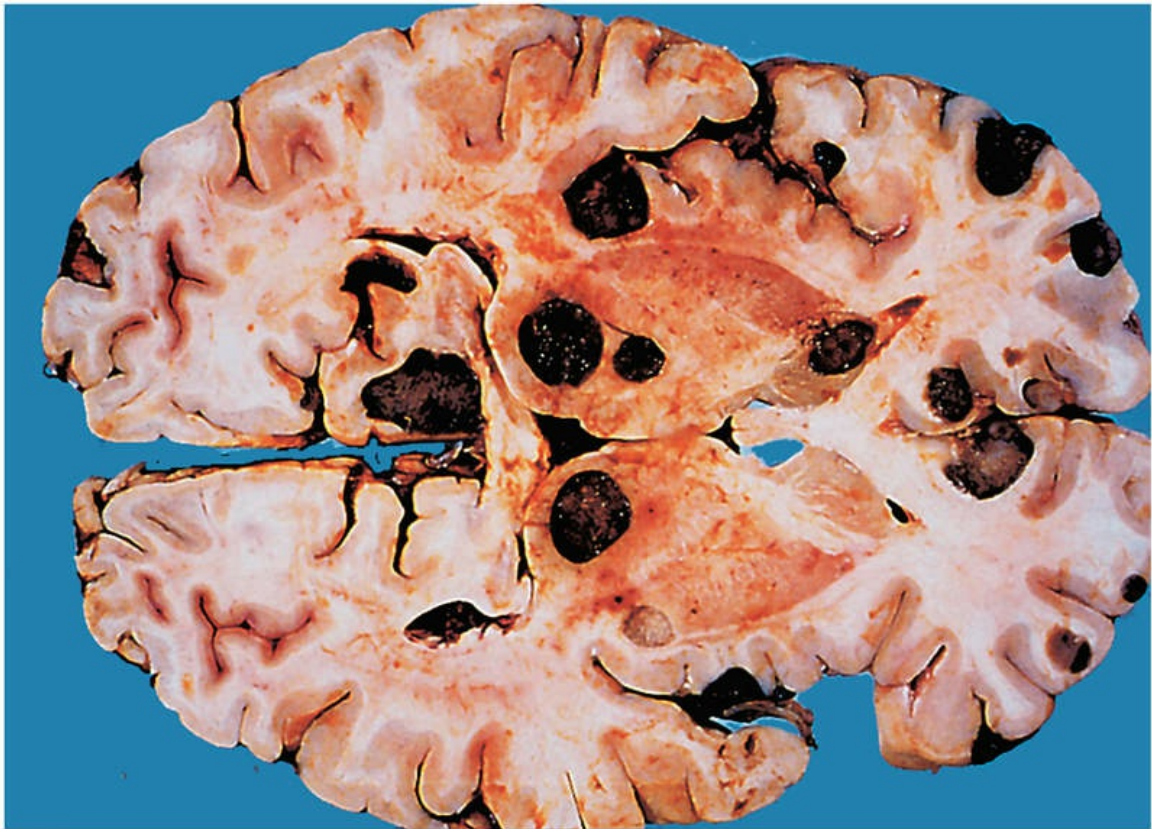



FIGURA 23.34 Melanoma metastático. As lesões metastáticas são macroscopicamente distinguidas da maioria dos tumores primários do sistema nervoso central por sua multicentricidade e margens bem

******ebook converter DEMO Watermarks*******

demarcadas. A cor escura dos nódulos do tumor nesta amostra deve-se à presença de melanina.

Além dos efeitos diretos e localizados produzidos pelas metástases, as *síndromes paraneoplásicas* podem envolver os sistemas nervoso periférico e central, por vezes até mesmo antes do reconhecimento clínico da neoplasia maligna. Muitos pacientes com síndromes paraneoplásicas possuem anticorpos contra antígenos tumorais. Alguns dos padrões mais comuns incluem:

- *Degeneração cerebelar subaguda* resultando em ataxia, com destruição das células de Purkinje, gliose e infiltrado inflamatório leve.
- *Encefalite límbica* causando demência subaguda, com células inflamatórias perivasculares, nódulos microgliais, perda neuronal e gliose, todos centrados no lobo temporal medial.
- *Neuropatia sensorial subaguda* provocando sensação de dor alterada, com perda de neurônios sensoriais dos gânglios da raiz dorsal, associada à inflamação.
- *Síndrome da psicose de início rápido, catatonia, epilepsia e coma* associados ao teratoma de ovário e anticorpos contra o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).

Síndromes de Tumores Familiares

Várias síndromes hereditárias causadas por mutações em diversos genes supressores de tumores estão associadas a um risco aumentado para tipos específicos de câncer. Aqueles com especial envolvimento do SNC são discutidos aqui; síndromes familiares associadas a tumores do sistema nervoso periférico são abordadas no Capítulo 22.

Esclerose Tuberosa

A esclerose tuberosa é uma síndrome autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de hamartomas e neoplasias benignas envolvendo o cérebro e outros tecidos. Os hamartomas do SNC consistem, variavelmente, em tuberosidades corticais e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hamartomas subependimários, incluindo uma forma tumefativa maior conhecida como *astrocitoma subependimário de células gigantes*. Devido à sua proximidade com o forame de Monro, eles, muitas vezes, apresentam-se de forma aguda com hidrocefalia obstrutiva, o que requer intervenção cirúrgica e/ou terapia com um inibidor da mTOR (explicado mais adiante). As convulsões estão associadas a tuberosidades corticais e podem ser difíceis de controlar com medicamentos antiepilépticos. As lesões extracerebrais incluem angiomiolipomas renais, hamartomas gliais retinianos, linfangioleiomiomatose pulmonar e rabdomiomas cardíacos. Cistos podem ser encontrados em vários locais, incluindo fígado, rins e pâncreas. As lesões cutâneas incluem angiofibromas, espessamentos coriáceos em placas localizadas (placas de Shagreen), áreas hipopigmentadas (manchas em forma de folha de freixo) e fibromas subungueais.

A esclerose tuberosa resulta da interrupção de *TSC1*, que codifica a hamartina, ou de *TSC2*, que codifica a tuberina. As duas proteínas TSC formam um complexo dimérico que regula negativamente a mTOR, uma cinase que "detecta" o estado nutricional da célula e regula o metabolismo celular. A perda de qualquer uma das duas proteínas provoca a suprarregulação (*upregulation*) da atividade da mTOR, o que interrompe os mecanismos normais de *feedback* que restringem a captação de nutrientes, causando o aumento do crescimento celular.

Morfologia

Os **hamartomas corticais** são mais firmes do que o córtex normal e foram comparados à aparência de batatas – daí a denominação tuberosa. São compostos de grandes neurônios dispostos ao acaso, que não apresentam a arquitetura laminar cortical normal. Estas células podem exibir uma mistura de características gliais e neuronais, com grandes núcleos vesiculares com nucléolos (como neurônios) e abundante citoplasma eosinofílico. Há presença de células anormais similares nos **nódulos subependimários**, nos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

quais grandes células semelhantes a astrócitos aglutinam-se sob a superfície ventricular.

Doença de von Hippel-Lindau

Neste transtorno autossômico dominante, os indivíduos afetados desenvolvem hemangioblastomas dentro dos hemisférios cerebelares, retina e, com menos frequência, tronco cerebral, medula espinal e raízes nervosas. Os pacientes também podem ter cistos envolvendo o pâncreas, fígado e rins, e apresentam propensão maior para o desenvolvimento de carcinoma de células renais. A frequência da doença é de 1 em 30 mil a 40 mil. A terapia é direcionada às neoplasias sintomáticas, incluindo ressecção cirúrgica de tumores cerebelares e ablação a *laser* de tumores retinianos.

O gene afetado, o supressor de tumor *VHL*, codifica uma proteína que faz parte de um complexo ubiquitina-ligase que degrada o fator de transcrição induzível por hipóxia (HIF). Os tumores que surgem em pacientes com a doença de von Hippel-Lindau geralmente perderam toda a função da proteína VHL. Em razão disso, os tumores expressam altos níveis de HIF, o que impulsiona a expressão do VEGF, de vários fatores de crescimento e, por vezes, da eritropoetina; este último efeito pode produzir uma forma paraneoplásica de policitemia.

Morfologia

O **hemangioblastoma**, a principal manifestação neurológica da doença, é uma neoplasia altamente vascular que ocorre como um nódulo mural associado a um grande cisto cheio de líquido. Este ocorre com mais frequência no cerebelo, mas pode ser encontrado ao longo da medula espinal e na retina e, raramente, em outros locais no cérebro. Ao exame microscópico, a lesão consiste em diversos vasos de paredes finas de tamanho capilar ou um pouco maiores, separados por células de estroma interveniente com um citoplasma rico em lipídeos, vacuolado e ligeiramente PAS-

******ebook converter DEMO Watermarks*******

positivo. Essas células estromais expressam a inibina, um membro da família TGF-β, que serve como um útil marcador diagnóstico.

Resumo

Tumores do sistema nervoso central

- Os tumores do SNC podem surgir das células dos revestimentos (meningiomas), do cérebro (gliomas, tumores neuronais, tumores do plexo coroide) ou outras populações de células do SNC (linfoma primário do SNC, tumores de células germinativas), ou podem se originar em outros lugares do corpo (metástases).
- Mesmo tumores de baixo grau ou benignos podem ter desfechos clínicos desfavoráveis, dependendo de onde ocorrem no cérebro.
- Tipos distintos de tumores afetam regiões específicas do cérebro (p. ex., cerebelo para o meduloblastoma, localização intraventricular para o neurocitoma central) e populações etárias específicas (meduloblastoma e astrocitomas pilocíticos em grupos etários pediátricos e glioblastoma e linfoma em pacientes idosos).
- Os tumores gliais são classificados de maneira geral em astrocitomas, oligodendrogliomas e ependimomas. O aumento da malignidade tumoral está associado a mais anaplasia citológica, aumento da densidade celular, necrose e atividade mitótica.
- A disseminação metastática de tumores cerebrais para outras regiões do corpo é rara, mas o cérebro não é comparativamente mais protegido contra a disseminação de tumores distantes. Os carcinomas são o tipo dominante de tumores sistêmicos com metástase para o sistema nervoso.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Trauma do Sistema Nervoso Central

McKee AC, Cairns NJ, Dickson DW, et al. The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol*. 2016;131(1):75–86. [O primeiro esforço a fim de determinar objetivamente as mudanças neuropatológicas que definem CTI.]

McKee AC, Stein TD, Kiernan PT, et al. The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. *Brain Pathol*. 2015;25(3):350–364. [Resumo de grande parte do trabalho descritivo que estabelece as bases para o surgimento da ETC como uma taupatia associada a trauma cerebral prévio.]

Malformações Congênitas e Lesão Cerebral Perinatal

Guemez-Gamboa A, Coufal NG, Gleeson JG. Primary cilia in the developing and mature brain. *Neuron*. 2014;82(3):511–521. [Discussão sobre o papel dos cílios primários no desenvolvimento do cérebro, particularmente da fossa posterior, bem como exame das malformações que acompanham distúrbios deste cílio.]

Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):710–726. [Revisão clara de muitos dos mecanismos biológicos subjacentes ao desenvolvimento cortical, e do distúrbio genético que perturba o processo.]

Infecções do Sistema Nervoso

Clifford DB. Neurological immune reconstitution inflammatory response: riding the tide of immune recovery. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):295–301. [Discute as características clínicas e patológicas da síndrome inflamatória que podem acompanhar o início da HAART como resultado da recuperação de aspectos do sistema imune.]

Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive disorder – pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(4):234–248. [Resumo dos mecanismos subjacentes à disfunção neurológica induzida pelo HIV e do impacto das terapias existentes sobre essas complicações da infecção.]

Doenças Desmielinizantes

Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545–558. [Embora o fundamento imunológico da EM tenha sido aceito por muitos anos, ficou claro que há cada vez mais complexidades dessa lesão para mielina, axônios e oligodendrócitos do que se supunha anteriormente.]

Podestà MA, Faravelli I, Cucchiari D, et al. Neurological counterparts of hyponatremia: pathological mechanisms and clinical manifestations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(4):18. [A relação mecanicista entre as alterações na osmolalidade sérica e a lesão aguda à mielina permanece complexa, mas é parcialmente abordada nesta discussão.]

Yang X, Ransom BR, Ma JF. The role of AQP4 in neuromyelitis optica: More answers, more questions. *J Neuroimmunol*. 2016;298:63–70. [Embora a presença de anticorpos para a aquaporina-4 tenha ajudado a esclarecer a síndrome da neuromielite óptica, ela continua a

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ser uma doença mais complexa do que um simples distúrbio autoimune.]

Doenças Neurodegenerativas

Barker RA, Williams-Gray CH. Review: the spectrum of clinical features seen with alpha synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42(1):6–19. [A agregação da α-sinucleína marca várias doenças neurodegenerativas, e esta revisão considera aspectos compartilhados e distintos dos achados patológicos.]

Colonna M, Wang Y. TREM2 variants: new keys to decipher Alzheimer disease pathogenesis. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(4):201–207. [Uma das conexões mais fortes entre a doença de Alzheimer e a micróglia é o risco associado a variantes de TREM2 nas superfícies da micróglia.]

Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW. Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron*. 2013;79(3):416–438. [Resumo claro dos mecanismos associados à neurodegeneração que podem ser associados às consequências da dinâmica de RNA alterada dentro das células e a consequência disso para as proteínas.]

Mackenzie IR, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem*. 2016;138(Suppl 1):54–70. [Exame da complexa família de distúrbios que dão origem a degenerações do lobo frontotemporal, com diferentes imagens clínicas, diferentes achados histológicos e mecanismos associados.]

Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595–608. [Resumo atual da relação de Aβ com a patogenia da doença de Alzheimer.]

Tumores cerebrais

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803–820. [Resumo conciso da classificação mais recente de tumores cerebrais, incluindo o conceito de diagnósticos "em camadas" que incorporam achados histológicos e diversos tipos de informações moleculares a fim de prognosticar o curso e a direção da terapia.]

******ebook converter DEMO Watermarks*******

CAPÍTULO 24

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Pele

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As doenças de pele são comuns e diversas, podendo variar de uma acne irritante ao melanoma com potencial risco de vida. Muitas são intrínsecas à pele, mas algumas são manifestações de doenças que envolvem vários tecidos, como o lúpus eritematoso sistêmico ou síndromes genéticas, como a neurofibromatose. Nesse sentido, a pele é uma "janela" acessível, ímpar, pela qual numerosas doenças podem ser reconhecidas.

A pele não é um mero manto protetor, mas um órgão complexo, efetivamente o maior do corpo. Está constantemente exposta a antígenos microbianos e não microbianos do ambiente. Assim, não é de se surpreender que a pele seja um participante ativo das respostas imunes. Os antígenos derivados do ambiente são processados pelas células de Langerhans intraepiteliais, que carregam a sua carga antigênica para os linfonodos regionais e iniciam respostas imunes. As células escamosas (ceratinócitos) ajudam a manter a homeostase da pele promovendo uma barreira física às lesões ambientais e secretando um grande número de citocinas que influenciam o microambiente dérmico e escamoso. A derme contém populações de linfócitos T auxiliares CD4+ e de linfócitos T citotóxicos CD8+, alguns dos quais residem na pele em virtude de receptores especializados, como o antígeno linfocitário cutâneo, bem como células T de memória, células T regulatórias (T_{regs}) e ocasionais células B. A epiderme contém linfócitos intraepiteliais, incluindo as células T γ/δ, enquanto a derme contém mastócitos perivasculares e macrófagos, todos componente do sistema imune inato. As respostas envolvendo essas células imunes e citocinas liberadas localmente são responsáveis pelos padrões morfológicos e expressões clínicas das doenças cutâneas inflamatórias e infecciosas da pele.

Este capítulo concentra-se em doenças cutâneas comuns e patogenicamente ilustrativas. Ao considerar essas doenças, é importante compreender que a prática da dermatopatologia depende de interações próximas com os médicos, particularmente os dermatologistas, e a história clínica, o aspecto macroscópico e a distribuição das lesões são muitas vezes tão importantes quanto os achados microscópicos para se alcançar o diagnóstico. As doenças da

******ebook converter DEMO Watermarks*******

pele podem ser confusas para os estudantes, em parte porque os dermatologistas e os dermatopatologistas se comunicam usando um vocabulário vasto, específico da pele, que os alunos devem se familiarizar para compreender as doenças cutâneas. Os termos e definições mais importantes estão listados na Tabela 24.1

Tabela 24.1

Nomenclatura das Lesões da Pele

Lesões Macroscópicas	Definição
Escoriação	Lesão traumática caracterizada pela ruptura da epiderme, causando uma área linear avermelhada (p. ex., um arranhão profundo), frequentemente autoinduzida
Liquenificação	Pele espessa (acantose) e áspera (semelhante ao líquen em uma rocha); geralmente resultado de um atrito repetitivo
Mácula, manchas	Lesão plana (lesão não palpável), circunscrita, que se diferencia da pele circunjacente pela coloração. Máculas apresentam 5 mm de diâmetro ou menos, quando forem maiores que 5 mm são denominadas manchas
Pápula, nódulo	Lesão elevada em forma de cúpula ou com a parte superior achatada. As pápulas têm 5 mm de diâmetro ou menos, enquanto os nódulos têm mais que 5 mm de diâmetro
Placa	Lesão elevada com a parte superior achatada, geralmente com largura maior que 5 mm de diâmetro (pode ser formada pela coalescência de pápulas)
Pústula	Lesão elevada discreta e preenchida por pus.
Escama	Excrescência semelhante à placa, ressecada e córnea; geralmente resultante de cornificação imperfeita.
Vesícula, bolha	Lesão elevada preenchida por fluido com diâmetro menor ou igual a 5 mm (vesícula) ou maior que 5 mm de diâmetro (bolha). *Bolha* é um termo comum para ambas as lesões.
Vergão	Lesão elevada, transitória, pruriginosa, com branqueamento variável e eritema formado como resultado de edema dérmico
Lesões Microscópicas	**Definição**
Acantose	Hiperplasia difusa epidérmica
Disceratose	Ceratinização prematura e anormal das células abaixo do estrato granuloso.
Hiperceratose	Espessamento do estrato córneo, frequentemente associado às anormalidades qualitativas da queratina.
Papilomatose	Elevação da superfície causada por hiperplasia e aumento das papilas dérmicas contíguas.
Paraceratose	Retenção dos núcleos no estrato córneo do epitélio escamoso. Nas membranas mucosas a paraceratose é normal.
Espongiose	Edema intercelular da epiderme.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Dermatoses inflamatórias agudas

Existem milhares de dermatoses inflamatórias, desafiando a perspicácia de diagnóstico dos profissionais, mesmo os mais experientes. Em geral, as lesões agudas duram dias a semanas e são caracterizadas por inflamação, edema e, em alguns casos, lesão epidérmica, vascular ou subcutânea. As dermatoses agudas são frequentemente marcadas por infiltrados constituídos por células mononucleares em vez de neutrófilos, ao contrário dos distúrbios inflamatórios agudos na maioria dos outros locais. Algumas lesões agudas podem persistir, passando para uma fase crônica, enquanto outras são autolimitadas.

Urticária

A urticária ("colmeias") é um distúrbio comum mediado pela degranulação localizada dos mastócitos, que resulta em hiperpermeabilidade microvascular dérmica. Como resultado, há o desenvolvimento de placas eritematosas, edemaciadas e pruríticas denominadas *vergões*.

Patogenia

Na maioria dos casos, a urticária deriva da reação de hipersensibilidade imediata (tipo 1; Cap. 5), na qual os antígenos desencadeiam a degranulação dos mastócitos pela ligação aos anticorpos da imunoglobulina E (IgE), que estão ligados à superfície dos mastócitos através de receptores da porção Fc. Os antígenos responsáveis incluem vírus, pólens, alimentos, medicamentos e veneno de insetos. A urticária independente de lgE também pode resultar da exposição a substâncias que provocam diretamente a degranulação dos mastócitos, como opiáceos e determinados antibióticos. Na maioria dos casos, nenhuma causa clínica é identificada, apesar de extensa investigação.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

As características histopatológicas da urticária são frequentemente sutis. Em geral, há um escasso infiltrado perivenular, superficial, de células mononucleares, raros neutrófilos e alguns eosinófilos. O edema dérmico superficial torna os feixes de colágenos mais espaçados que o normal. A degranulação dos mastócitos, os quais normalmente residem ao redor das vênulas dérmicas superficiais, é de difícil identificação com coloração de hematoxilina-eosina (HE) de rotina, mas pode ser evidenciada utilizando uma coloração de Giemsa.

Características Clínicas

A urticária geralmente afeta pessoas entre 20-40 anos de idade, embora nenhuma faixa etária esteja imune a ela. As lesões individuais geralmente se desenvolvem e desaparecem em questão de horas, mas esses episódios podem persistir por dias ou até meses. As lesões variam em tamanho e natureza, desde pequenas pápulas pruríticas até grandes placas eritematosas e edematosas. Podem estar localizadas em uma determinada parte do corpo ou de forma generalizada. Em um tipo específico de urticária denominada *urticária de pressão*, as lesões são encontradas somente em áreas expostas à pressão (como pés ou nádegas). Embora não leve a risco de vida, o prurido grave e o "embaraço" social da urticária podem comprometer a qualidade de vida. A maioria dos casos responde a anti-histamínicos, mas uma doença refratária mais grave pode requerer tratamento com antagonistas de leucotrienos, anticorpos monoclonais que bloqueiam a ação de IgE ou fármacos imunossupressores.

Dermatite Eczematosa Aguda

Eczema é um termo clínico que abrange certo número de condições com variadas etiologias subjacentes. As lesões iniciais se apresentam sob a forma de pápulas eritematosas, muitas vezes com vesículas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

suprajacentes, que se rompem e se tornam crostas. Prurido é característico. Com a persistência, estas lesões coalescem em placas elevadas e escamosas. A natureza e o grau dessas alterações variam de acordo com os subtipos clínicos, que incluem:

- *Dermatite de contato alérgica* – decorrente da exposição tópica a um alérgeno e causada por reações de hipersensibilidade tardia.
- *Dermatite atópica* – tradicionalmente atribuída à exposição a substâncias alergênicas, mas atualmente acredita-se que se origina de defeitos na função da barreira dos ceratinócitos, deixando a pele com maior permeabilidade às substâncias as quais está exposta, como potenciais antígenos.
- *Dermatite eczematosa relacionada com substâncias* – reação de hipersensibilidade a um medicamento/droga.
- *Dermatite fotoeczematosa* – aparece como uma reação anormal à luz visível ou à luz UV.
- *Dermatite irritante primária* – resulta da exposição a substâncias químicas, físicas ou mecânicas que danificam a pele.

Embora a dermatite atópica reflita uma predisposição genética e possa persistir por anos ou décadas, outras formas de dermatite eczematosa se resolvem completamente quando o estímulo ofensivo é removido ou a exposição é limitada, enfatizando a importância de se investigar a causa subjacente. Apenas a forma mais comum, a *dermatite de contato*, é considerada aqui.

A dermatite de contato alérgica é desencadeada pela exposição a um agente sensibilizador de contato ambiental, como a hera venenosa, que reage quimicamente com as autoproteínas, criando novos antígenos que podem ser reconhecidos por um braço das células T do sistema imune adaptativo. As autoproteínas modificadas pelo agente são processadas por células de Langerhans epidérmicas, que migram para linfonodos de drenagem e apresentam o antígeno às células T *naïve*. Este evento de sensibilização leva à aquisição de memória imunológica; na reexposição ao antígeno, os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

linfócitos T CD4 + de memória, ativados, migram para os locais da pele afetados durante o curso de circulação normal. Então, liberam citocinas que recrutam células inflamatórias adicionais e também medeiam lesões epidérmicas, como em qualquer reação de hipersensibilidade tipo tardio (Cap. 5).

Morfologia

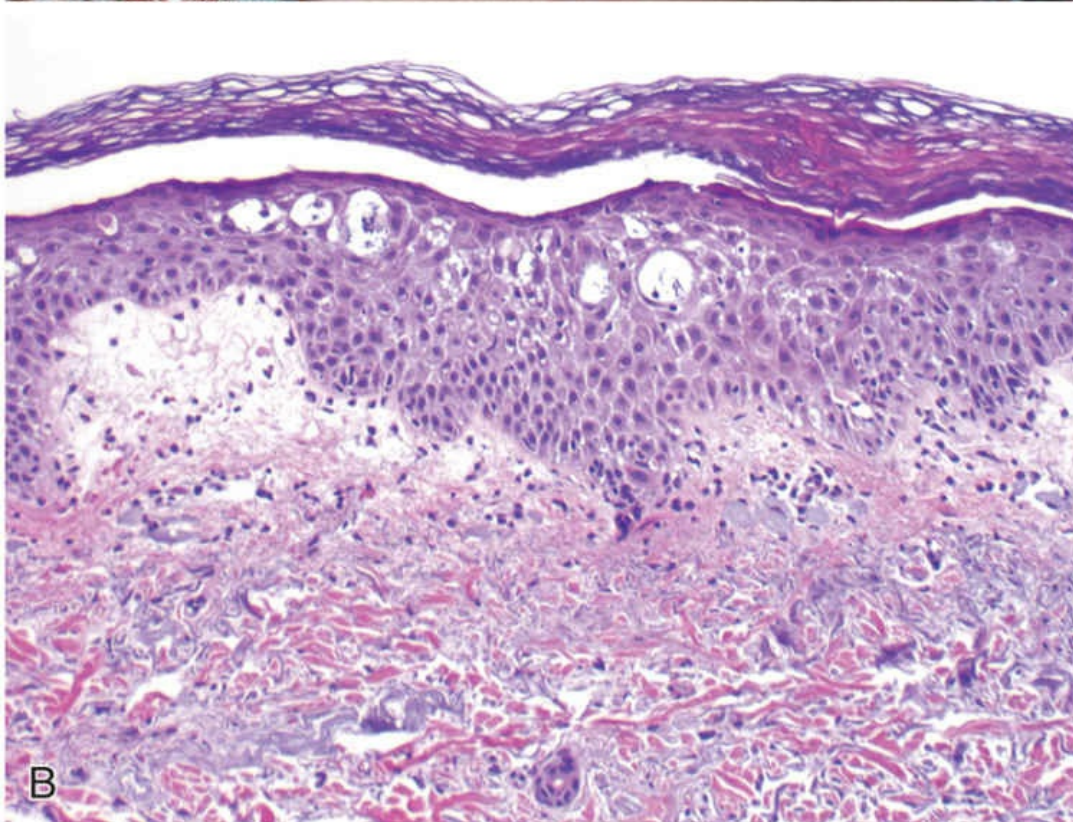
Como o próprio nome sugere, o envolvimento da pele na dermatite de contato é limitado aos locais de contato direto com o agente desencadeante (Fig. 24.1A), enquanto em outras formas de eczema as lesões podem estar amplamente distribuídas. A **espongiose,** ou edema epidérmico, caracteriza todas as formas de dermatite eczematosa aguda – assim, o sinônimo de **dermatite espongiótica**. O fluido do edema penetra na epiderme, onde se espalha além dos ceratinócitos (Fig. 24.1B). As pontes intercelulares são estendidas e tornam-se mais proeminentes e fáceis de visualizar. Essa alteração é acompanhada por infiltrado linfocitário perivascular superficial, edema dérmico papilar e degranulação dos mastócitos. Os eosinófilos podem estar presentes e são especialmente proeminentes nas erupções espongióticas provocadas por medicamentos/drogas, mas geralmente as características histopatológicas são muito semelhantes independentemente da causa, enfatizando a necessidade de uma cuidadosa correlação clínica.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 24.1 Dermatite eczematosa. (A) O eritema e as escamas característicos decorrem de uma dermatite de contato induzida por níquel presente em um colar. (B) Microscopicamente, existe acúmulo de fluido (espongiose) entre as células epidérmicas, que pode progredir para formação de bolhas propriamente ditas.

Características Clínicas

As lesões da dermatite eczematosa aguda são placas pruríticas, exsudativas e edematosas, que contêm frequentemente vesículas e bolhas. Com a exposição persistente ao antígeno, as lesões podem se tornar progressivamente escamosas (hiperceratóticas) e a epiderme espessada (acantose). Algumas alterações são produzidas ou agravadas pelo ato de coçar a lesão (ver "Líquen Simples Crônico", mais adiante). As causas clínicas do eczema muitas vezes são divididas em "interiores" – reação a um antígeno circulante interno (p. ex., alimentos ingeridos ou medicamentos/drogas) – e "exteriores" – doença decorrente do contato com um antígeno externo (p. ex., hera venenosa).

A suscetibilidade à dermatite atópica frequentemente é hereditária; o distúrbio é concordante em 80% dos gêmeos idênticos e 20% dos gêmeos fraternos. Em geral, aparece na infância e, na maioria dos casos, regride à medida que os indivíduos amadurecem até a idade adulta. As crianças com dermatite atópica geralmente apresentam rinite alérgica e asma, sendo denominada *tríade atópica*. Estudos genéticos recentes têm identificado polimorfismos associados ao risco aumentado em genes que codificam proteínas envolvidas na função de barreira dos ceratinócitos, imunidade inata e função das células T.

Eritema Multiforme

O eritema multiforme caracteriza-se pela lesão epitelial mediada por linfócitos T citotóxicos CD8+ (*skin-homing*) da pele. É uma doença incomum, geralmente autolimitada, que parece ser uma resposta de hipersensibilidade a certas infecções e substâncias. Infecções antecedentes incluem o herpes-vírus simples, micoplasmas e alguns

******ebook converter DEMO Watermarks*******

fungos, enquanto alguns fármacos relacionados incluem sulfonamidas, penicilinas, salicilatos, hidantoínas e antimaláricos. O ataque de células T citotóxicas concentra-se nas células basais do epitélio cutâneo e da mucosa, presumivelmente devido ao reconhecimento de antígenos ainda desconhecidos. Determinados haplótipos do sistema de antígenos leucocitário humano (HLA) estão associados à doença.

Morfologia

Os indivíduos afetados apresentam grande variedade de lesões, que podem incluir máculas, pápulas, vesículas e bolhas (daí o termo *multiforme*). As lesões bem desenvolvidas apresentam aspecto característico em forma "de alvo" (Fig. 24.2A). As lesões iniciais exibem infiltrado linfocitário perivascular superficial associado ao edema dérmico e marginação de linfócitos ao longo da junção dermoepidérmica, em íntima associação aos ceratinócitos apoptóticos (Fig. 24.2B). Com o passar do tempo, surgem zonas confluentes de necrose epidérmica basal com concomitante formação de bolhas. Na forma mais grave e rara dessa doença, a **necrólise epidérmica tóxica**, a necrose se estende através de toda a espessura da epiderme.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

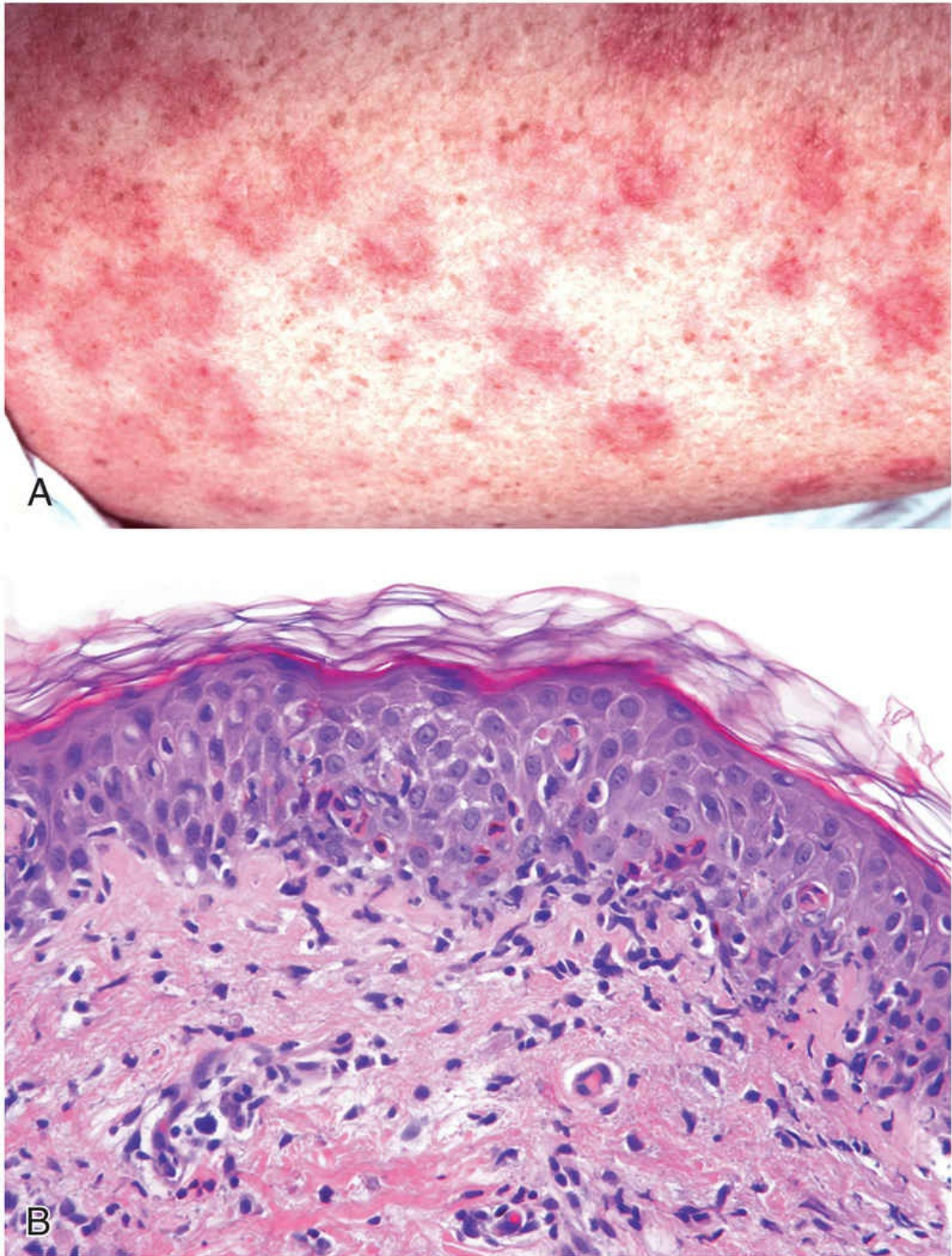



FIGURA 24.2 Eritema multiforme. (A) As lesões em "forma de alvo" consistem em uma bolha central pálida ou zona de necrose epidérmica, circundada por um eritema macular. (B) As lesões iniciais exibem uma coleção de linfócitos ao longo da junção dermoepidérmica (dermatite de interface) associada a ceratinócitos apoptóticos dispersos, com evidentes núcleos escuros contraídos e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

citoplasma eosinofílico.

Características Clínicas

O eritema multiforme exibe ampla variação de gravidade da doença. As formas associadas à infecção (mais frequentemente ao herpes-vírus) são as menos graves. O eritema multiforme causado por medicamentos pode evoluir para erupções mais graves com risco de vida, como a síndrome de Stevens-Johnson ou a necrólise epidérmica tóxica. Essas formas podem ser fatais, pois promovem a descamação de grandes porções da epiderme, o que resulta na perda de líquidos e complicações infecciosas semelhantes às observadas em pacientes com lesões por queimaduras.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Dermatoses inflamatórias crônicas

As dermatoses inflamatórias crônicas são condições cutâneas persistentes que exibem os seus aspectos mais característicos durante vários meses ou anos, embora possam se iniciar com uma fase aguda. A superfície da pele, em algumas dermatoses inflamatórias crônicas, torna-se áspera como resultado da formação excessiva ou anormal de escamas e de sua esfoliação (*descamação*).

Psoríase

A psoríase é uma dermatose inflamatória crônica comum que afeta cerca de 1% a 2% da população dos Estados Unidos. Recentes estudos epidemiológicos têm demonstrado que a psoríase está associada ao aumento do risco de ataque cardíaco e acidentes vasculares cerebrais. Essa associação pode estar relacionada com o estado inflamatório crônico. A psoríase também está associada, em até 10% dos pacientes, com artrite, que em alguns casos pode ser grave.

Patogenia

A psoríase é uma doença inflamatória mediada por células T, que se presume que seja de origem autoimune, embora os antígenos não estejam bem descritos. Ambos os fatores genéticos (tipos HLA e outros *loci* de suscetibilidade) e fatores ambientais contribuem para o risco. Não está claro se os antígenos incitadores são autoantígenos, antígenos ambientais ou alguma combinação dos dois. Populações sensibilizadas de células T se dirigem para a derme, incluindo CD4+ T_H17 e células T_H1 e células T CD8+, e se acumulam na epiderme. Tais células secretam citocinas e fatores de crescimento que induzem hiperproliferação dos ceratinócitos, resultando nas lesões características. Lesões psoriáticas podem ser induzidas em indivíduos suscetíveis a trauma local (*fenômeno de Koebner*), o que pode induzir resposta inflamatória local que promove o desenvolvimento da lesão. Estudos de associação ampla do genoma (GWAS – *Genome-wide*

******ebook converter DEMO Watermarks*******

association studies) relacionaram um risco aumentado para psoríase a polimorfismos em *loci* de HLA e genes que afetam a apresentação de antígenos, sinalização de TNF e função de barreira cutânea. Vários *loci* também estão associados ao desenvolvimento da artrite psoriática, uma complicação mais grave desta doença.

Morfologia

A lesão típica é uma **placa bem delimitada de coloração rosa a salmão, coberta por escamas pouco aderentes caracteristicamente de coloração branca prateada** (Fig. 24.3A). Há um espessamento epidérmico acentuado **(acantose)**, com alongamento regular descendente das cristas interpapilares (Fig. 24.3B). Esse padrão de crescimento descendente tem sido comparado a "tubos de ensaio em uma estante". O aumento da renovação celular epidérmica e a perda da maturação resultam **na perda do estrato granuloso e em uma extensa escama paraceratótica**. Também se observa adelgaçamento da camada de células epidérmicas sobrepostas às pontas das papilas dérmicas (placas suprapapilares) e os vasos sanguíneos dilatados e tortuosos no interior de papilas. Esses vasos promovem o sangramento quando a escama é removida, originando vários pontos hemorrágicos puntiformes **(sinal de Auspitz)**. Os neutrófilos formam pequenos agregados tanto no interior da epiderme superficial espongiótica como no estrato córneo paraceratótico. Alterações semelhantes podem ser observadas nas infecções fúngicas superficiais, que necessitam ser excluídas por meio de colorações especiais apropriadas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

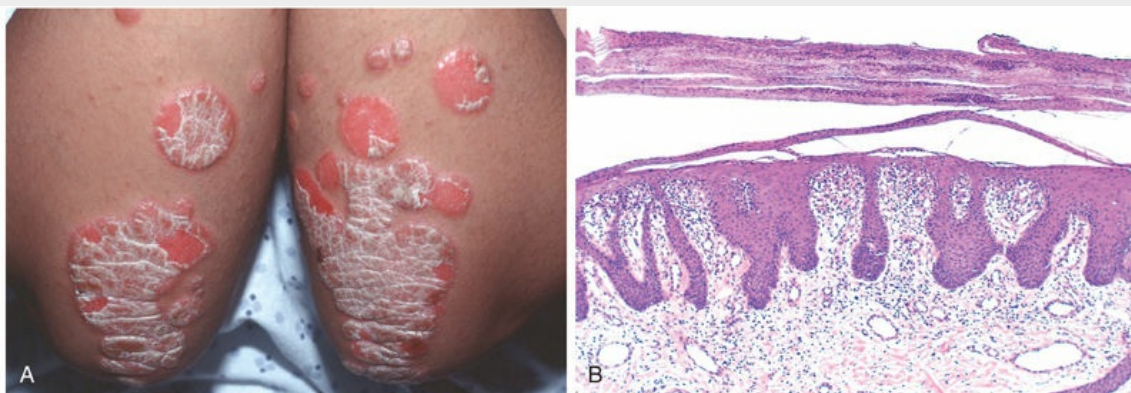



FIGURA 24.3 Psoríase crônica. (A) Placas psoriáticas eritematosas cobertas por escamas brancas prateadas. (B) Ao exame microscópio, as lesões exibem hiperplasia epidérmica, extensão uniforme descendente das cristas interpapilares (hiperplasia psoriasiforme) e escamas paraceratóticas proeminentes com infiltrado neutrofílico.

Características Clínicas

A psoríase afeta com maior frequência a pele dos cotovelos, joelhos, couro cabeludo, áreas lombossacrais, prega interglútea, glande do pênis e vulva. Alterações nas unhas dos dedos das mãos e dos pés ocorrem em 30% dos casos. Na maioria dos casos, a psoríase apresenta distribuição limitada, mas pode ser generalizada e grave. Os subtipos clínicos são definidos pelo padrão

de envolvimento e gravidade. O tratamento tem como objetivo prevenir a liberação ou a ação dos mediadores inflamatórios. A doença discreta é tratada topicamente com pomadas contendo corticosteroides ou outros agentes imunomoduladores, enquanto a doença mais grave é tratada com fototerapia (que exerce efeitos imunossupressores) ou terapia sistêmica com agentes imunossupressores, como metotrexato ou antagonistas do TNF.

Líquen Plano

Placas e pápulas poligonais, planas, pruriginosas e púrpuras são os "Ps" "trava-língua" que descrevem essa doença da pele e da mucosa escamosa. As lesões podem resultar de uma resposta imune citotóxica

******ebook converter DEMO Watermarks*******

mediada por células T CD8+ contra antígenos presentes na camada basal e na junção dermoepidérmica que é desencadeada por mecanismos desconhecidos, talvez como uma consequência de infecção viral ou exposição a medicamentos.

Morfologia

As lesões cutâneas do líquen plano consistem **em pápulas pruriginosas, violáceas, com a parte superior plana**, que podem coalescer focalmente formando placas (Fig. 24.4A). Essas pápulas são realçadas por pontos ou linhas brancas denominadas **estrias de Wickham**. A hiperpigmentação ocorre em virtude da perda de melanina para a derme a partir dos ceratinócitos danificados. Microscopicamente, o líquen plano é um exemplo prototípico de **dermatite de interface**, assim denominado porque a inflamação e as lesões concentram-se na interface entre o epitélio escamoso e derme papilar. Há um infiltrado linfocitário denso e contínuo ao longo da junção dermoepidérmica (Fig. 24.4B). Os linfócitos estão intimamente associados aos ceratinócitos basais, que com frequência degeneram ou se tornam necróticos. Talvez como resposta à lesão, as células basais se assemelham às células mais maduras do estrato espinhoso (escamatização). Este padrão de inflamação faz a interface dermoepidérmica assumir um contorno em “zigue-zague”, angulado (**formato de “dente de serra”**). Células basais anucleadas e necróticas são observadas na derme papilar inflamada e são denominadas corpos coloides ou **corpos de Civatte**. Embora essas alterações apresentem algumas semelhanças àquelas observadas no eritema multiforme (outro tipo de dermatite de interface discutida anteriormente), o líquen plano exibe alterações de cronicidade bem desenvolvidas, incluindo hiperplasia epidérmica, hipergranulose e hiperceratose.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

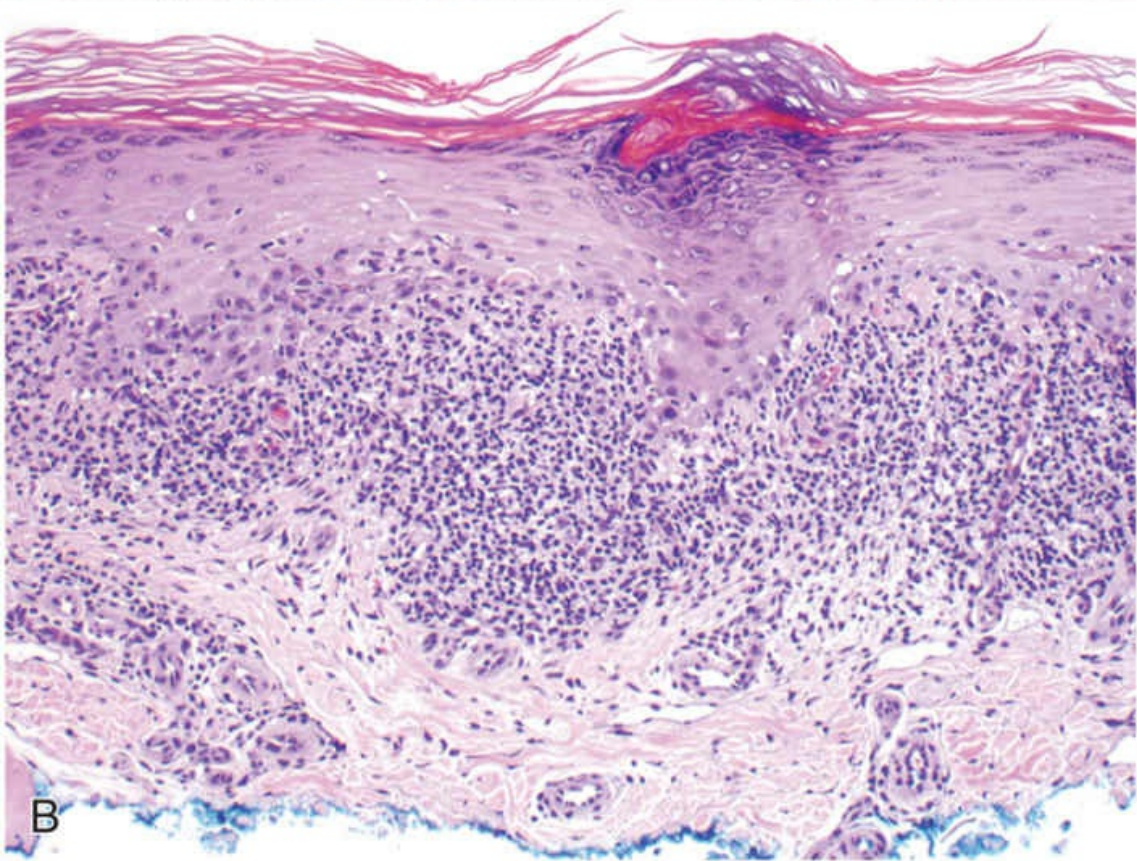
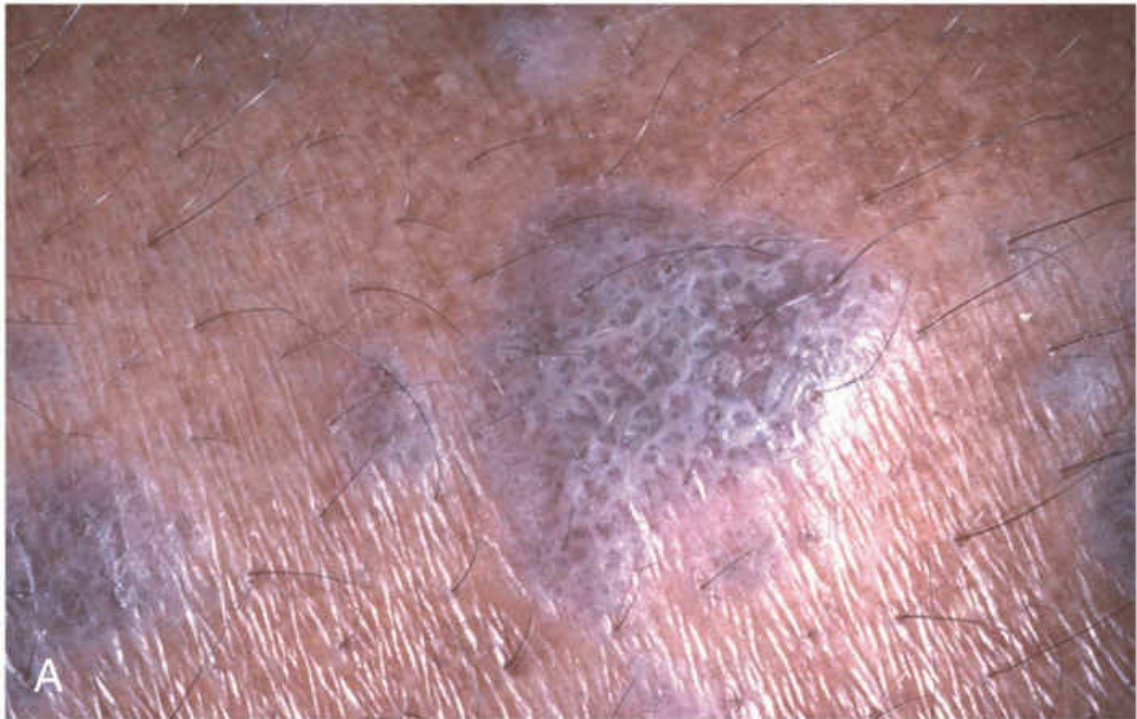



FIGURA 24.4 Líquen plano. (A) Pápula poligonal, róseo-arroxeada, com a parte superior plana, apresentando um padrão em forma de renda, chamado *estrias de Wickham*. (B) Aspectos microscópicos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

exibindo um infiltrado linfocitário em faixa ao longo da junção dermoepidérmica, hiperceratose, hipergranulose e cristas interpapilares pontiagudas (em forma de “dentes de serra”), resultantes da lesão crônica da camada de células basais.

Características Clínicas

O líquen plano é uma doença incomum que geralmente acomete adultos na meia-idade. As lesões cutâneas são múltiplas e, com frequência, distribuídas de forma simétrica, particularmente nas extremidades, ocorrendo com maior frequência nos pulsos e nos cotovelos, bem como na vulva e glande do pênis. Em aproximadamente 70% dos casos a mucosa bucal também está envolvida, onde as lesões se manifestam como pápulas brancas com aspecto reticulado

ou rendilhado. As lesões cutâneas do líquen plano geralmente desaparecem espontaneamente em um período de 1 a 2 anos, mas as lesões bucais podem persistir e se apresentar de forma suficientemente grave para causar problemas na ingestão de alimentos.

Líquen Simples Crônico

O líquen simples crônico se manifesta como uma rugosidade (aspereza) na pele, que lembra a aparência dos líquens crescendo em uma árvore. É uma resposta ao trauma local repetitivo, como, por exemplo, o ato contínuo de esfregar ou coçar. Formas nodulares também podem existir e são denominadas *prurigo nodular*. A patogenia do líquen simples crônico é pouco compreendida, mas o trauma provavelmente induz uma hiperplasia epitelial e eventual cicatrização dérmica.

Morfologia

O líquen simples crônico é caracterizado por **acantose,**

******ebook converter DEMO Watermarks*******

hiperceratose e hipergranulose. Também são observados alongamentos das cristas interpapilares, fibrose da derme papilar, infiltrado inflamatório crônico dérmico (Fig. 24.5). De interesse, essas lesões apresentam aparência semelhante à pele volar normal (palmas das mãos e solas dos pés), na qual o espessamento da pele serve como adaptação ao estresse mecânico repetitivo.

FIGURA 24.5 Líquen simples crônico. Observe a característica acantose hiperceratose e hipergranulose. Fibrose dérmica superficial e ectasia vascular, ambas representam características comuns, também presentes.

Características Clínicas

As lesões são com frequência elevadas, eritematosas e descamativas, podendo ser confundidas com neoplasias ceratinocíticas. O líquen

******ebook converter DEMO Watermarks*******

simples crônico pode estar sobreposto e mascarar outra dermatose (frequentemente prurítica). Dessa forma, é importante descartar uma causa subjacente, reconhecendo que a lesão pode estar completamente relacionada com o trauma.

Resumo

Dermatoses inflamatórias

- Existem várias dermatoses inflamatórias específicas que podem ser mediadas por anticorpos IgE (urticária), células T antígeno-específicas (eczema, eritema multiforme e psoríase) ou pelo trauma (líquen simples crônico).
- Uma suscetibilidade genética subjacente desempenha um papel na dermatite atópica e na psoríase.
- Essas doenças podem ser agrupadas com base nos padrões de inflamação (p. ex., dermatite de interface no líquen plano e eritema multiforme).
- A correlação clínica é essencial para o diagnóstico de doenças cutâneas específicas, uma vez que muitas se sobrepõem e apresentam características histopatológicas inespecíficas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Dermatoses infecciosas

Infecções Bacterianas

Várias infecções bacterianas podem ocorrer na pele. Elas variam de infecções superficiais conhecidas como *impetigo* até abscessos dérmicos mais profundos, associados a ferimentos perfurantes, e causados por bactérias anaeróbias como a *Pseudomonas aeruginosa*. A patogenia é semelhante à de outras infecções microbianas (Cap. 9). Neste capítulo somente o impetigo será discutido.

Morfologia

O impetigo caracteriza-se pelo acúmulo de neutrófilos abaixo do estrato córneo que, com frequência, causa uma pústula subcórnea. Alterações epidérmicas reativas inespecíficas e inflamação dérmica superficial acompanham esses achados. Cocos bacterianos na epiderme superficial podem ser evidenciados pela coloração de Gram.

Características Clínicas

O *impetigo* é uma das infecções bacterianas de pele mais comuns, sendo observado principalmente em crianças. O microrganismo causador geralmente é o *Staphylococcus aureus* e, menos comumente, o *Streptococcus pyogenes*, e é normalmente adquirido através do contato direto com a fonte. O impetigo muitas vezes inicia-se como pequena mácula única, geralmente nas extremidades ou na face, próximo do nariz ou da boca, que rapidamente evolui para uma lesão maior (Fig. 24.6), com frequência apresentando uma “crosta cor de mel” de soro seco. Os indivíduos colonizados por *S. aureus* ou *S. pyogenes* (geralmente por via nasal ou anal) são mais propensos a ser afetados. Uma forma bolhosa menos comum de impetigo na infância pode se assemelhar a um distúrbio bolhoso autoimune.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 24.6 Impetigo. Braço de uma criança envolvido por uma infecção bacteriana superficial produzindo lesões eritematosas características, semelhantes a crostas com soro seco. (*Cortesia da Dra. Angela Wyatt, Bellaire, Texas.*)

Infecções Fúngicas

Inúmeras são as infecções fúngicas, e elas variam de infecções superficiais como a *Tinea* (ou Tinha) ou a *Candida* spp. até infecções por *Aspergillus* spp. que ameaçam a vida, principalmente em indivíduos imunocomprometidos. As infecções fúngicas podem ser superficiais (estrato córneo, cabelo e unhas), profundas (dérmicas ou subcutâneas) ou sistêmicas. Estas últimas originam-se a partir da disseminação hematógena, frequentemente em pacientes imunocomprometidos.

Morfologia

As características histopatológicas variam dependendo do organismo, da resposta do hospedeiro e do grau de superinfecção. As infecções superficiais frequentemente estão associadas a um

******ebook converter DEMO Watermarks*******

infiltrado neutrofílico na epiderme. As infecções fúngicas profundas causam maior lesão tecidual, e com frequência apresentam resposta granulomatosa. O *Aspergillus* pode ser angioinvasivo. O ácido periódico de Schiff (PAS) e a impregnação por prata-metenamina de Gomori podem ser úteis para a identificação do microrganismo fúngico.

Características Clínicas

As infecções superficiais geralmente produzem máculas eritematosas com escamas superficiais que podem ser pruríticas, enquanto as infecções mais profundas, como aquelas observadas no *Aspergillus* spp. são eritematosas e frequentemente nodulares e, algumas vezes, associadas à hemorragia local. Infecções fúngicas superficiais podem ter aparência anular. No entanto, também podem induzir lesões que imitam outras dermatoses psoriasiformes ou eczematosas, por isso é importante considerar a possibilidade de infecção fúngica quando essas condições estão no diagnóstico diferencial.

Verrugas

As verrugas são lesões proliferativas das células do epitélio escamoso causadas pelo Papilomavírus humano (HPV). Elas são mais comuns em crianças e adolescentes, embora possam ser encontradas em qualquer faixa etária. A infecção por HPV geralmente ocorre a partir do contato direto com um indivíduo infectado ou por autoinoculação. As verrugas geralmente são autolimitadas, muitas vezes regredindo espontaneamente dentro de 6 meses a 2 anos.

Patogenia

Alguns membros da família do HPV estão associados a lesões potencialmente malignas (pré-neoplásicas) e a tumores malignos invasivos na região anogenital (Caps. 6 e 18). Em contraste, a maioria das verrugas é causada por subtipos de HPV de baixo risco oncogênico, perdendo o potencial de transformação maligna. Assim

******ebook converter DEMO Watermarks*******

como os vírus de alto risco oncogênico, os de baixo risco expressam as oncoproteínas virais E6 e E7, que desencadeiam uma desregulação no crescimento das células epidérmicas e aumentam a sobrevida celular. O porquê de os vírus de baixo risco causarem verrugas em vez de câncer provavelmente está relacionado com a variação estrutural das proteínas E6 e E7 que afetam as suas interações com as proteínas do hospedeiro. Como o crescimento das verrugas normalmente é alterado pela resposta imune, a imunodeficiência está associada a um maior número e tamanho das verrugas.

Morfologia

Diferentes tipos de verrugas são identificadas com base na sua aparência macroscópica e na localização, e, geralmente, são causadas por subtipos distintos de HPV. A **verruga vulgar** (Fig. 24.7A) é o tipo mais comum de verruga e as lesões podem ocorrer em qualquer localização, mas é frequentemente observada nas mãos, particularmente nas superfícies dorsais e em áreas periungueais, onde aparece como pápulas de coloração branco-acinzentada a acastanha, planas ou convexas, entre 0,1 e 1 cm de diâmetro com uma superfície rugosa e em forma de "pedra de seixo". A **verruga plana** ou **verruga achatada** é comum na face ou nas superfícies dorsais das mãos. Essas verrugas são máculas acastanhadas, planas e lisas. A **verruga plantar** e a **verruga palmar** ocorrem nas solas dos pés e palmas das mãos, respectivamente. As lesões rugosas e escamosas podem atingir 1 a 2 cm de diâmetro e, em seguida, coalescer para formar uma superfície que pode ser confundida com calos comuns. O **condiloma acuminado (verruga venérea)** ocorre no pênis, genitália feminina, uretra e áreas perianais (Caps. 18 e 19). As características histopatológicas comuns das verrugas incluem a **hiperplasia epidérmica**, que frequentemente exibe uma aparência ondulada (chamada **hiperplasia epidérmica papilomatosa ou verrucosa**) (Fig. 24.7B, parte superior), e a vacuolização citoplasmática (**coilocitose**), que envolve preferencialmente as camadas epidérmicas mais

******ebook converter DEMO Watermarks*******

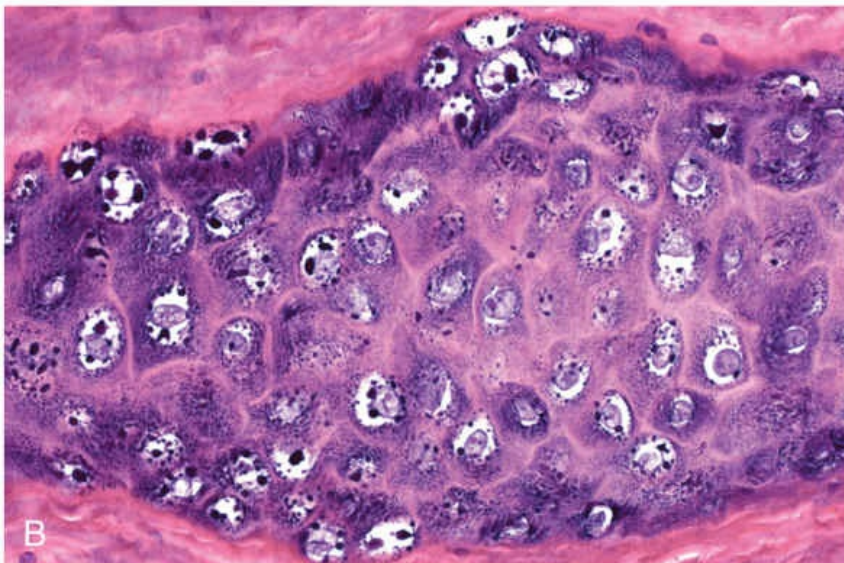
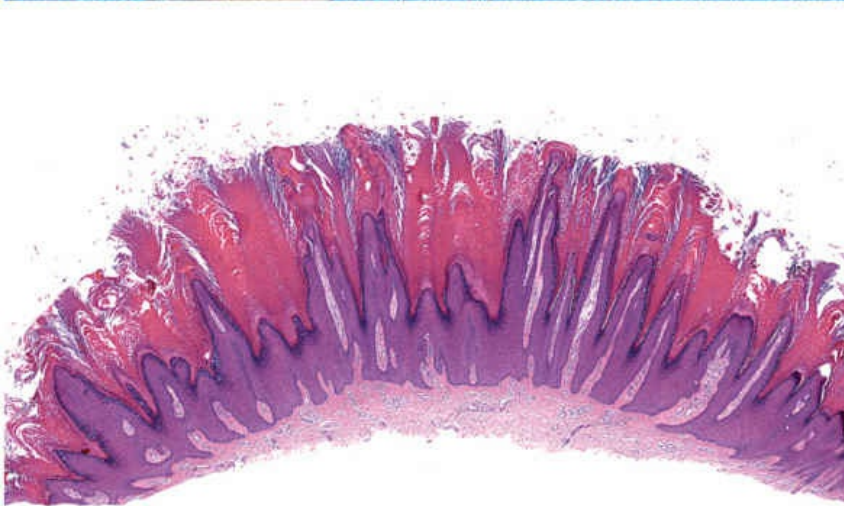
superficiais, produzindo halos pálidos em torno dos núcleos infectados. As células infectadas também podem exibir grânulos de cerato-hialina evidentes, além de agregados proteicos intracitoplasmáticos, eosinofílicos e denteados como resultado da maturação comprometida (Fig. 24.7B, *parte inferior*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 24.7 Verruga vulgar. (A) Múltiplas verrugas, com característica superfície rugosa semelhante a “pedras de seixos”. (B) Microscopicamente, verrugas comuns contêm zonas de proliferação epidérmica papilar que, com frequência, irradiam-se simetricamente como pontos de uma coroa (*parte superior*). Palidez ou halos circundam os núcleos, grânulos cerato-hialinos proeminentes e alterações citopáticas relacionadas são observados em maior aumento *(parte inferior*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Doenças bolhosas (bolhas)

Embora as vesículas e bolhas ocorram como um fenômeno secundário em várias condições não relacionadas (p. ex., infecção pelo herpes-vírus, dermatite espongiótica), existe um grupo de distúrbios no qual as bolhas constituem o aspecto mais característico. As bolhas nessas doenças tendem a ocorrer em níveis específicos dentro das camadas da pele, uma distinção morfológica essencial para o diagnóstico (Fig. 24.8)

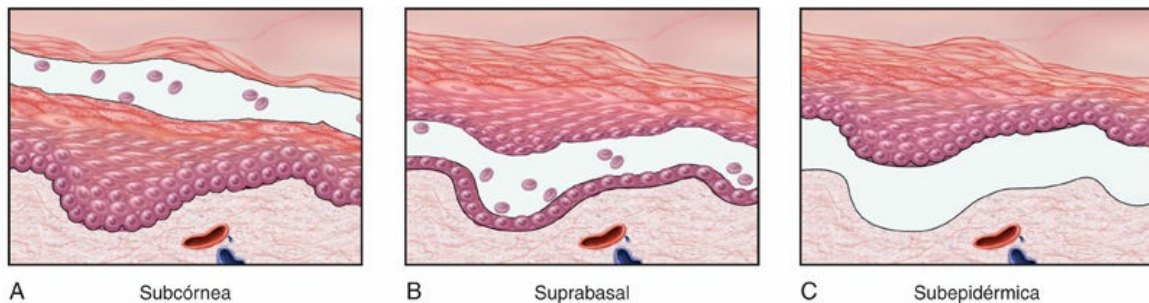



FIGURA 24.8 Níveis de formação das bolhas. (A) Bolha subcórnea (como no pênfigo foliáceo). (B) Bolha suprabasal (como no pênfigo vulgar). (C) Bolha subepidérmica (como no penfigoide bolhoso e na dermatite herpetiforme).

Pênfigo (Vulgar e Foliáceo)

O pênfigo é uma doença autoimune bolhosa incomum que resulta na perda das ligações intercelulares normais no interior da epiderme e do epitélio das mucosas escamosas. As três principais variantes são:

- Pênfigo vulgar (o tipo mais comum)
- Pênfigo foliáceo
- Pênfigo paraneoplásico

A última entidade está associada a doenças malignas internas e não

******ebook converter DEMO Watermarks*******

é discutida neste capítulo.

Patogenia

Tanto o pênfigo vulgar quanto o pênfigo foliáceo são doenças autoimunes causadas por reações de hipersensibilidade mediada por anticorpos (tipo II) (Cap. 5). Os anticorpos patogênicos são os autoanticorpos lgG que se ligam a proteínas intercelulares desmossomais (desmogleína tipos 1 e 3) encontradas na pele e nas membranas mucosas. Os anticorpos interrompem a função de aderência intercelular dos desmossomos e também podem ativar as proteases intercelulares. A distribuição das proteínas desmogleína, dentro da epiderme, determina a localização das lesões. Pelo estudo de imunofluorescência direta, os locais de lesão exibem um padrão característico dos depósitos intercelulares de IgG, semelhantes a uma "rede de pesca" (Fig. 24.9). Assim como em outras doenças autoimunes, o pênfigo está associado a determinados alelos de HLA.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

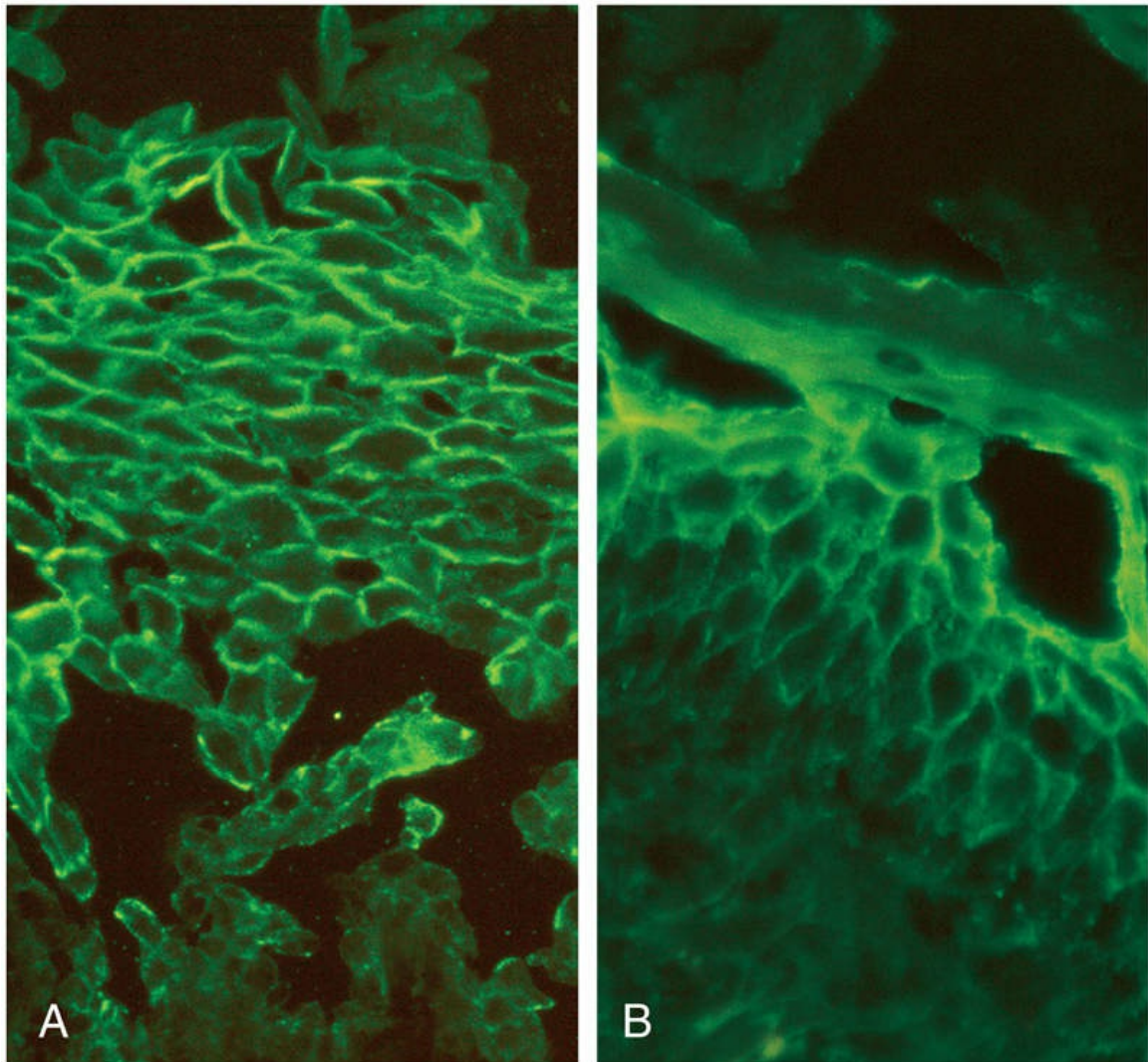



FIGURA 24.9 Achados de imunofluorescência direta do pênfigo. (A) Pênfigo vulgar. Observe a deposição uniforme dos depósitos de imunoglobulina (*verde*) ao longo das membranas plasmáticas dos ceratinócitos em padrão característico de “rede de pesca”. (B) Pênfigo foliáceo. Os depósitos de imunoglobulinas estão confinados à camada superficial da epiderme.

Morfologia

O **pênfigo vulgar** envolve tanto as mucosas como a pele, especialmente no couro cabeludo, face, axilas, virilha, tronco e pontos de pressão. As lesões são vesículas ou bolhas flácidas e superficiais que se rompem facilmente, deixando erosões extensas e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

profundas, cobertas com uma crosta serosa (Fig. 24.10A). O **pênfigo foliáceo**, uma forma de pênfigo rara e mais branda, resulta em bolhas confinadas à pele, com envolvimento pouco frequente das membranas mucosas. As bolhas dessa doença são superficiais, de modo que apenas as zonas de eritema e crostas das bolhas rompidas são observadas (Fig. 24.11A).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

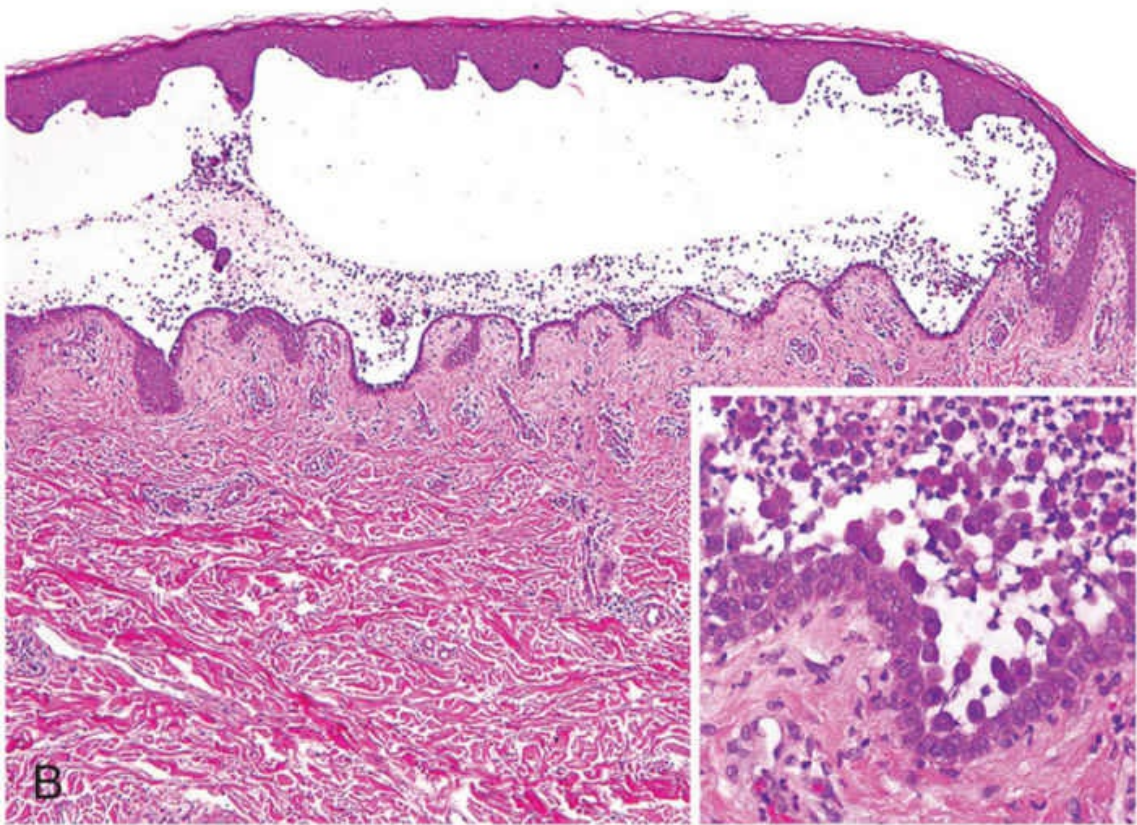



FIGURA 24.10 Pênfigo vulgar. (A) Erosão nos membros inferiores originada da coalescência de um grupo de bolhas “rompidas”. (B)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Bolha intraepidérmica suprabasal com ceratinócitos arredondados e dissociados (acantolíticos) abundantes (*detalhe*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

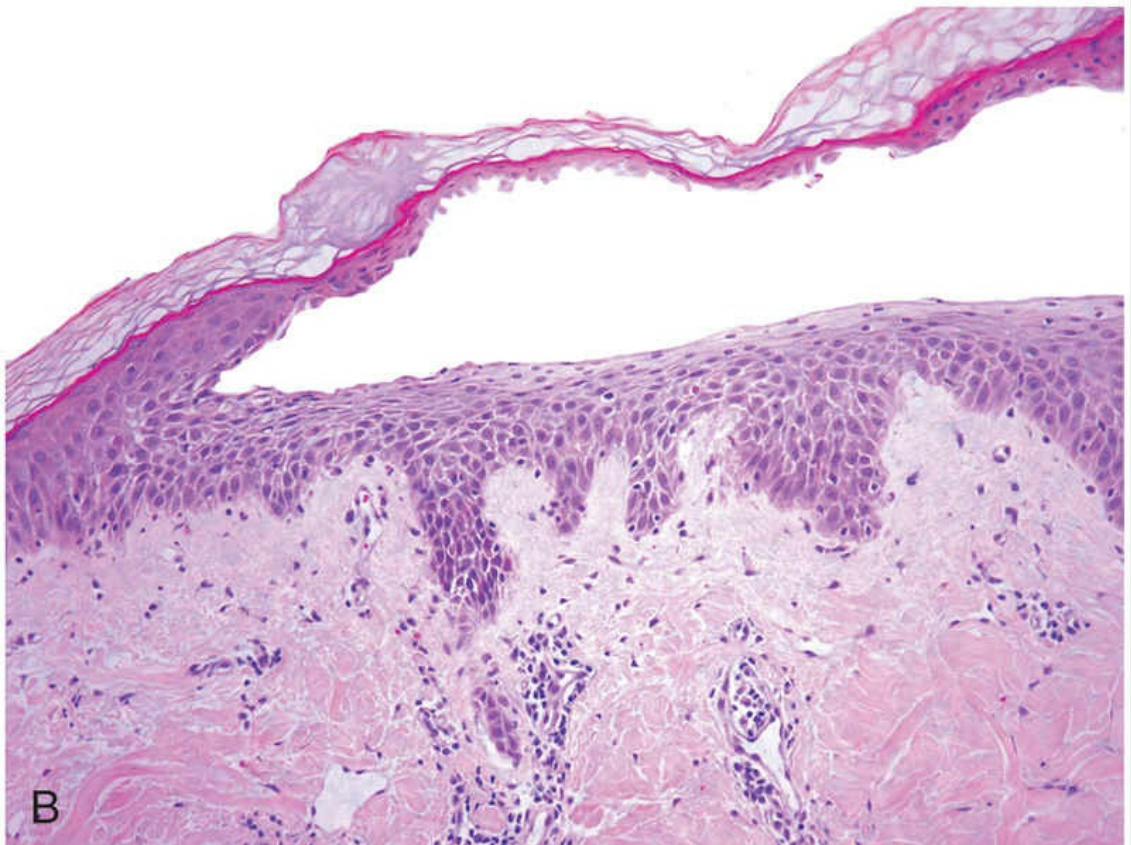



FIGURA 24.11 Pênfigo foliáceo. (A) Bolha típica, que é mais superficial que a observada no pênfigo vulgar. (B) Aspectos microscópicos de uma bolha subcórnea característica.

O denominador histopatológico comum de todas as formas de pênfigo é a **acantólise**, lise das junções intercelulares de adesão entre as células epiteliais escamosas vizinhas, o que resulta no arredondamento das células destacadas (ocorre perda da forma poliédrica das células). No pênfigo vulgar, a acantólise envolve seletivamente a camada de células imediatamente acima da camada de células basais, originando uma **bolha acantolítica suprabasal** (Fig. 24.10B). No pênfigo foliáceo, a acantólise envolve seletivamente a epiderme superficial no nível do estrato granuloso (Fig. 24.11B). Um infiltrado dérmico superficial variável composto por linfócitos, macrófagos e eosinófilos acompanha todas as formas de pênfigo.

Características Clínicas

O pênfigo vulgar é uma doença rara que ocorre mais comumente em idosos e com maior frequência em mulheres em comparação aos homens. As lesões são dolorosas, particularmente quando rompidas; as infecções secundárias são comuns. A maioria dos pacientes apresenta envolvimento orofaríngeo em algum momento da evolução da doença. O pilar do tratamento é a terapia imunossupressora, muitas vezes para a vida toda. O uso de medicamentos pode causar pênfigo e, de forma mais frequente, o pênfigo foliáceo em vez do pênfigo vulgar. Existe também uma forma endêmica incomum de pênfigo foliáceo na América do Sul (*fogo selvagem*) que está supostamente associada à picada de uma mosca negra.

Penfigoide Bolhoso

O penfigoide bolhoso é outra distinta doença bolhosa adquirida que apresenta base autoimune.

Patogenia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As bolhas no penfigoide bolhoso são desencadeadas pela deposição linear de anticorpos IgG autorreativos e do sistema do complemento na membrana basal da epiderme (Fig. 24.12A). A reatividade também ocorre nas placas de ligação da membrana basal (hemidesmossomos), em que a maioria dos antígenos do penfigoide bolhoso (colágeno tipo XVII) está localizada.* As proteínas que são reconhecidas pelos autoanticorpos apresentam papéis estruturais na adesão dermoepidérmica. Os autoanticorpos IgG para componentes do hemidesmossomo fixam e ativam o sistema do complemento e causam a lesão tecidual recrutando neutrófilos e eosinófilos. O penfigoide bolhoso e o pênfigo vulgar são, portanto, causados por mecanismos patogênicos semelhantes, mas diferem na sua apresentação clínica e curso devido à variação na localização do antígeno-alvo (hemidesmossomos no penfigoide bolhoso e desmossomos no pênfigo).

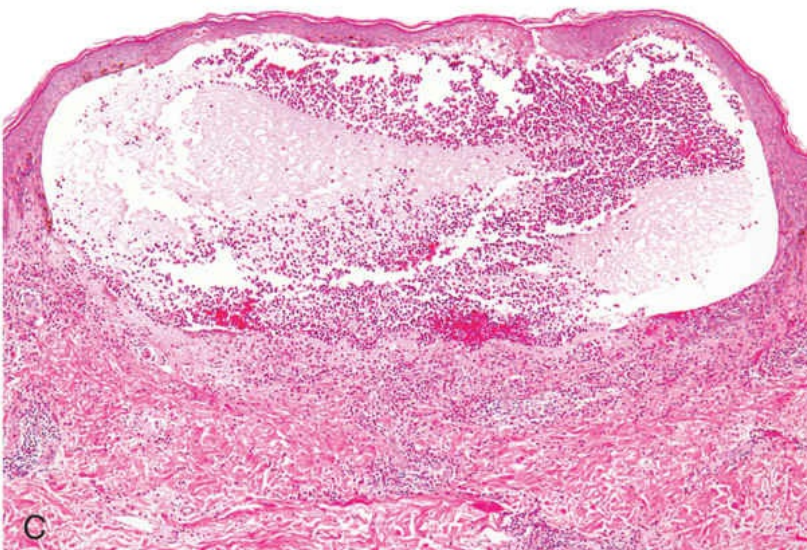
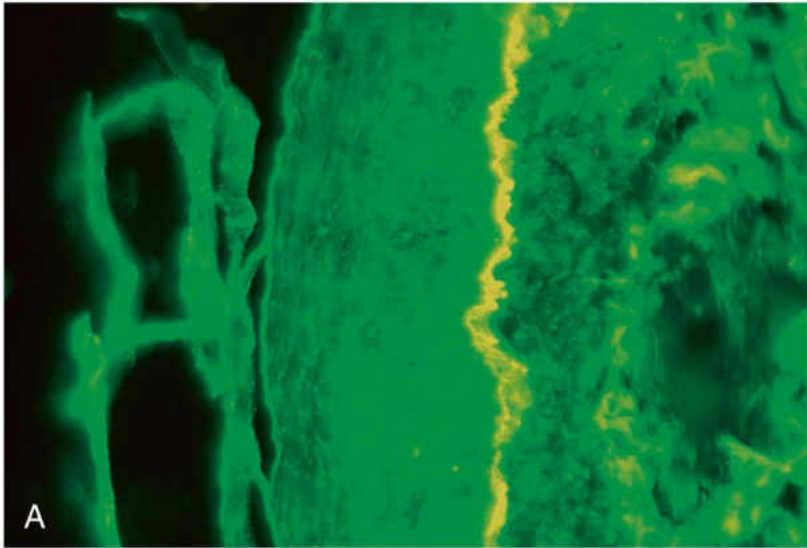
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 24.12 Penfigoide bolhoso. (A) Deposição de anticorpos IgG (detectados por imunofluorescência direta) na membrana basal subepidérmica (a epiderme está à esquerda da banda fluorescente). (B) Aspecto macroscópico de uma bolha tensa preenchida por fluido característico. (C) Vesícula subepidérmica com infiltrado inflamatório rico em eosinófilos. (*C. Cortesia do Dr. Victor G. Pietro, Houston, Texas.*)

Morfologia

O penfigoide bolhoso está associado a **bolhas subepidérmicas** tensas preenchidas com um líquido transparente (Fig. 24.12B). A epiderme sobrejacente caracteristicamente carece de acantólise. As lesões iniciais exibem número variável de eosinófilos na junção dérmico-epidérmica, neutrófilos ocasionais, edema dérmico superficial e vacuolização da camada de células basais associada. A camada de células basais vacuoladas eventualmente origina uma bolha cheia de fluido (Fig. 24.12C). O teto da bolha consiste em epiderme de espessura total com junções intercelulares intactas, uma diferenciação fundamental das bolhas observadas no pênfigo.

Características Clínicas

As lesões do penfigoide bolhoso não se rompem tão facilmente quanto aquelas observadas no pênfigo e, caso não seja haja complicação por uma infecção, curam sem deixar cicatrizes. A doença tende apresentar evolução de remissão e recidiva, e responde a agentes imunossupressores tópicos ou sistêmicos. O penfigoide gestacional (também conhecido como *herpes gestacional*, o que é um termo inapropriado devido à inexistência de uma etiologia viral) é um subtipo clínico distinto que ocorre repentinamente durante o segundo ou terceiro trimestre de gestação. Também é causado pela presença de anticorpos contra o antígeno do penfigoide bolhoso. O penfigoide bolhoso normalmente regride após o nascimento do bebê, mas pode reaparecer em gestações subsequentes.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Dermatite herpetiforme

A dermatite herpetiforme é um distúrbio bolhoso autoimune associado à sensibilidade ao glúten que é caracterizado por vesículas e pápulas agrupadas extremamente pruriginosas. A doença afeta predominantemente os homens, com frequência na terceira e quarta décadas de vida. Em até 80% dos casos há associação à doença celíaca; em contrapartida, apenas uma pequena minoria dos pacientes com doença celíaca desenvolve dermatite herpetiforme. Assim como a doença celíaca, a dermatite herpetiforme responde a uma dieta livre de glúten.

Patogenia

A estreita associação entre a dermatite herpetiforme e a doença celíaca proporciona indício da sua patogenia. Os indivíduos geneticamente predispostos desenvolvem anticorpos IgA na presença de dieta rica em glúten (derivado da proteína gliadina do trigo), bem como os autoanticorpos IgA apresentam uma reação cruzada com o endomísio e com as transglutaminases teciduais, incluindo as transglutaminases epidérmicas expressas pelos ceratinócitos. Por meio de imunofluorescência direta, observa-se uma pele que exibe depósitos granulares de IgA descontínuos localizados seletivamente no topo das papilas dérmicas (Fig. 24.13A). A lesão e a inflamação resultante produzem uma bolha subepidérmica.

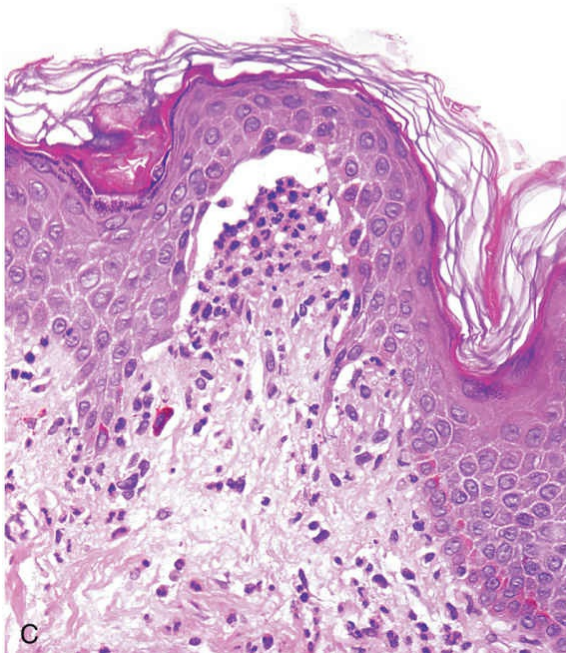
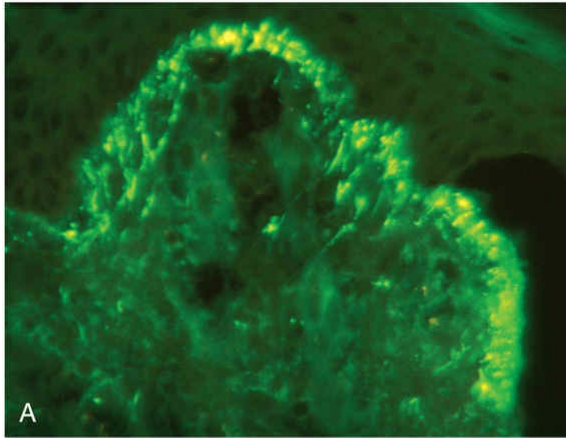
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 24.13 Dermatite herpetiforme. (A) Deposição seletiva característica de autoanticorpos IgA no topo das papilas dérmicas. (B) As lesões consistem em bolhas eritematosas intactas e erodidas (geralmente arranhadas), frequentemente agrupadas (observadas aqui nos cotovelos e braços). (C) As bolhas estão associadas à lesão da camada de células basais, inicialmente causada por acúmulo de neutrófilos (microabscessos) no topo das papilas dérmicas. (*A. Cortesia do Dr. Victor G. Pietro, Houston, Texas.*)

Morfologia

As lesões da dermatite herpetiforme são agrupamentos simétricos, bilaterais, e envolvem preferencialmente as superfícies extensoras, os cotovelos, os joelhos, a parte superior das costas e as nádegas (Fig. 24.13B). Inicialmente, os neutrófilos se acumulam seletivamente **no topo das papilas dérmicas**, formando pequenos microabscessos (Fig. 24.13C). As células basais presentes sobre esses abscessos exibem vacuolização e separação dermoepidérmica focal que, em última instância, coalescem para formar uma verdadeira **bolha subepidérmica**.

Resumo

Doenças bolhosas

- As doenças bolhosas são classificadas pelo nível de separação da epiderme.
- Essas doenças frequentemente são causadas pela presença de autoanticorpos específicos contra proteínas epiteliais ou da membrana basal que levam à separação dos ceratinócitos (acantólise).
- O pênfigo está associado a autoanticorpos lgG contra várias desmogleínas intercelulares (parte dos desmossomos), o que resulta na formação de bolhas subcórneas (pênfigo foliáceo) ou

******ebook converter DEMO Watermarks*******

suprabasais (pênfigo vulgar).

- O penfigoide bolhoso está associado a autoanticorpos IgG contra as proteínas da membrana basal (parte dos desmossomos) e produz uma bolha subepidérmica.
- A dermatite herpetiforme está associada a autoanticorpos IgA contra transglutaminase, e também é caracterizada por bolhas subepidérmicas.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Tumores da pele

Lesões Epiteliais Benignas e Potencialmente Malignas (Pré-malignas)

As neoplasias epiteliais benignas são comuns e provavelmente surgem a partir de células-tronco que residem na epiderme e no folículo piloso. Esses tumores apresentam crescimento limitado e geralmente não sofrem transformação maligna.

Ceratose Seborreica

Esses tumores epidérmicos pigmentados comuns ocorrem com mais frequência em indivíduos de meia-idade ou mais velhos. Originam-se espontaneamente e são particularmente numerosos no tronco, embora as extremidades, a cabeça e o pescoço também possam estar envolvidos.

A ceratose seborreica é causada por mutações ativadoras adquiridas em vias de sinalização dos fatores de crescimento. Uma fração significativa desses tumores apresenta mutações no receptor-3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3), que possui atividade de tirosina cinase que estimula RAS e a via PI3K/AKT, enquanto outras apresentam mutações de ativação em componentes das vias da "cascata" de sinalização (*downstream pathway*) como RAS e PI3K. Com exceção das preocupações estéticas, as ceratoses seborreicas geralmente apresentam pouca importância clínica. No entanto, em raros pacientes, centenas de lesões podem aparecer subitamente como uma síndrome paraneoplásica (*sinal de Lesser-Trélat*). Os pacientes com esse quadro clínico podem apresentar neoplasias malignas internas, principalmente carcinomas do trato gastrointestinal, que produzem fatores de crescimento que estimulam a proliferação epidérmica.

Morfologia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

As ceratoses seborreicas são **constituídas por placas redondas, exofíticas, semelhantes a moedas,** que variam de milímetros a centímetros de diâmetro com aparência "pendurada" (Fig. 24.14, *detalhe*). Apresentam uma coloração que varia do acastanhado ao marrom-escuro, com uma superfície de aspecto aveludado a granular. Ocasionalmente, sua coloração escurecida sugere o diagnóstico clínico de melanoma, acarretando a remoção cirúrgica da lesão.

FIGURA 24.14 Ceratose seborreica. Lesão áspera, acastanhada, que parece estar "presa" à pele (*detalhe*). O exame microscópico exibe proliferação ordenada dos ceratinócitos basaloides, que se apresentam uniformes e que tendem a formar microcistos de queratina (cistos córneos).

Microscopicamente, as ceratoses seborreicas são compostas por monótonas lâminas de pequenas células que se assemelham às células basais da epiderme normal (Fig. 24.14). Uma pigmentação melânica variável está presente nessas células basaloides,

******ebook converter DEMO Watermarks*******

responsável pela coloração acastanhada observada macroscopicamente. Ocorre hiperceratose na superfície e há presença característica de pequenos cistos preenchidos de queratina (cistos córneos) e invaginações de queratina (cistos de invaginação ou pseudocistos córneos) na massa principal do tumor.

Ceratose Actínica

A ceratose actiníca é uma lesão pré-maligna causada por dano ao DNA induzido pela luz UV associada a mutações no *TP53* e outros genes também frequentemente mutados em carcinomas de células escamosas da pele. Como essas lesões originam-se a partir da exposição solar crônica e estão associadas a hiperceratose, são chamadas *ceratoses actínicas* (relacionadas com o sol).[*] A taxa de progressão para o carcinoma de células escamosas é pequena, variando de 0,1% a 2,6% ao ano. A maioria regride ou permanece estável.

Morfologia

As ceratoses actínicas geralmente são menores que 1 cm de diâmetro; apresentam coloração vermelha ou marrom-acastanhada e são ásperas ao toque (semelhantes a uma lixa) (Fig. 24.15A). Microscopicamente, as regiões inferiores da epiderme exibem **atipias celulares**, frequentemente associadas a hiperplasia das células basais (Fig. 24.15B) ou a atrofia e adelgaçamento difuso da superfície epidérmica. A derme contém fibras elásticas espessas, azul-acinzentadas (elastose solar), resultado dos danos solares crônicos. O estrato córneo está espessado e com retenção anormal de núcleos (paraceratose). Menos comumente, podem ser observadas atipias na espessura total epidérmica, sendo consideradas formas de carcinomas de células escamosas *in situ* (Fig. 24.15C).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

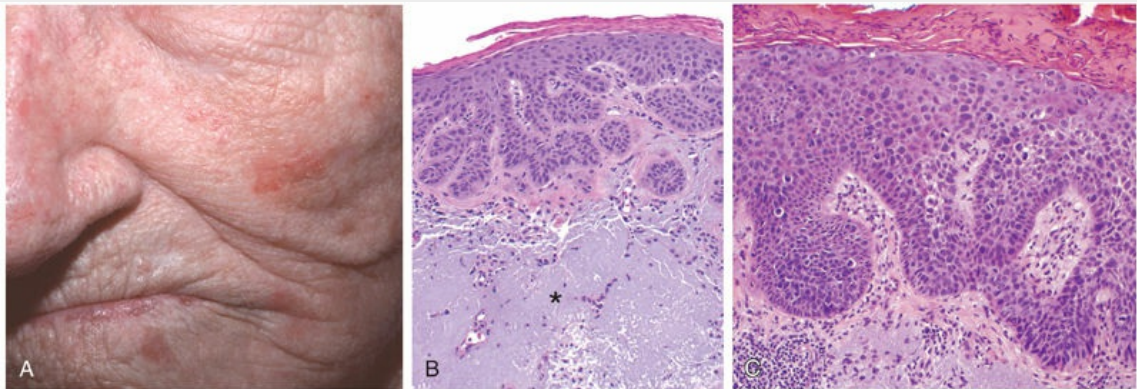



FIGURA 24.15 Ceratose actínica. (A) A maioria das lesões é vermelha e rugosa (semelhante a uma lixa), devido à presença de escamas excessivas na região da bochecha e nariz. (B) Atipias das células da camada basal (displasia) com brotamentos epiteliais, associados a proeminente hiperceratose, paraceratose e elastose solar dérmica (*asterisco*). (C) Carcinoma de células escamosas *in situ*, mostrando atipia celulares em toda a espessura epitelial.

Características Clínicas

As ceratoses actínicas são muito comuns em pessoas de pele clara e sua incidência aumenta com a idade e a exposição ao sol. Como esperado, existe predileção por áreas expostas ao sol (rosto, braços e dorso das mãos). Apesar do baixo risco de progressão maligna, as ceratoses actínicas são frequentemente tratadas, seja para prevenir a progressão ou por razões estéticas. A erradicação local com crioterapia (congelamento superficial) ou agentes tópicos é eficaz e segura.

Resumo

Lesões epiteliais benignas e potencialmente malignas (pré-malignas)

- *Ceratose seborreica*: Placas arredondadas e planas compostas por proliferações monótonas de células epidérmicas basais, que em alguns casos contêm melanina. A hiperceratose e os cistos preenchidos por queratina são característicos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

- *Ceratose actínica*: Presente na pele exposta ao sol, essas lesões apresentam atipias celulares em regiões inferiores da epiderme e pouco frequentemente evoluem para o carcinoma *in situ*.
- Embora ambas as lesões estejam associadas a mutações oncogênicas, a transformação maligna é extremamente rara nas ceratoses seborreicas e ocorre apenas em um pequeno subconjunto das ceratoses actínicas.

Tumores Epidérmicos Malignos

Carcinoma de Células Escamosas

O carcinoma de células escamosas é um tumor comum que surge geralmente em locais expostos ao sol e em indivíduos com idade mais avançada. Esses tumores apresentam maior incidência em homens do que em mulheres.

Patogenia

O carcinoma de células escamosas da pele é causado principalmente pela exposição à radiação UV da luz solar, o que leva a danos generalizados ao DNA e cargas mutacionais extremamente elevadas (Cap. 6). Como se poderia imaginar, os pacientes com o raro transtorno *xeroderma pigmentoso*, que interrompe o reparo de danos causados pela luz UV, apresentam risco excepcionalmente elevado de desenvolver o carcinoma de células escamosas. As mutações em *TP53* são comuns, assim como mutações ativadoras de *RAS* e mutações de perda de função em receptores Notch, que transmitem sinais que regulam a diferenciação ordenada do epitélio escamoso normal.

A imunossupressão, particularmente em pacientes transplantados, está associada a uma incidência aumentada de carcinomas de células cutâneas escamosas, suscetíveis à associação com infecção pelo HPV. Outros fatores predisponentes incluem carcinógenos industriais (alcatrão e óleos), úlceras crônicas não cicatrizantes, cicatrizes antigas de queimadura, ingestão de arsênicos e radiação ionizante.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Os carcinomas de células escamosas *in situ* aparecem como placas eritematosas, escamosas e bem definidas; muitos são precedidos pelas ceratoses actínicas. Microscopicamente, o carcinoma de células escamosas *in situ* caracteriza-se por atipia celular intensa em todas as camadas da epiderme, com aglomeração e desorganização nuclear. As lesões mais avançadas e invasivas de carcinoma de células escamosas são nodulares, frequentemente ásperas, podendo sofrer ulceração (Fig. 24.16A). Esses tumores exibem graus variáveis de diferenciação, variando de tumores com células arranjadas em lóbulos ordenados que exibem ceratinização extensa até neoplasias que apresentam células altamente anaplásicas com focos de necrose e ceratinização celular individual “abortiva” (disceratose) (Fig. 24.16B).

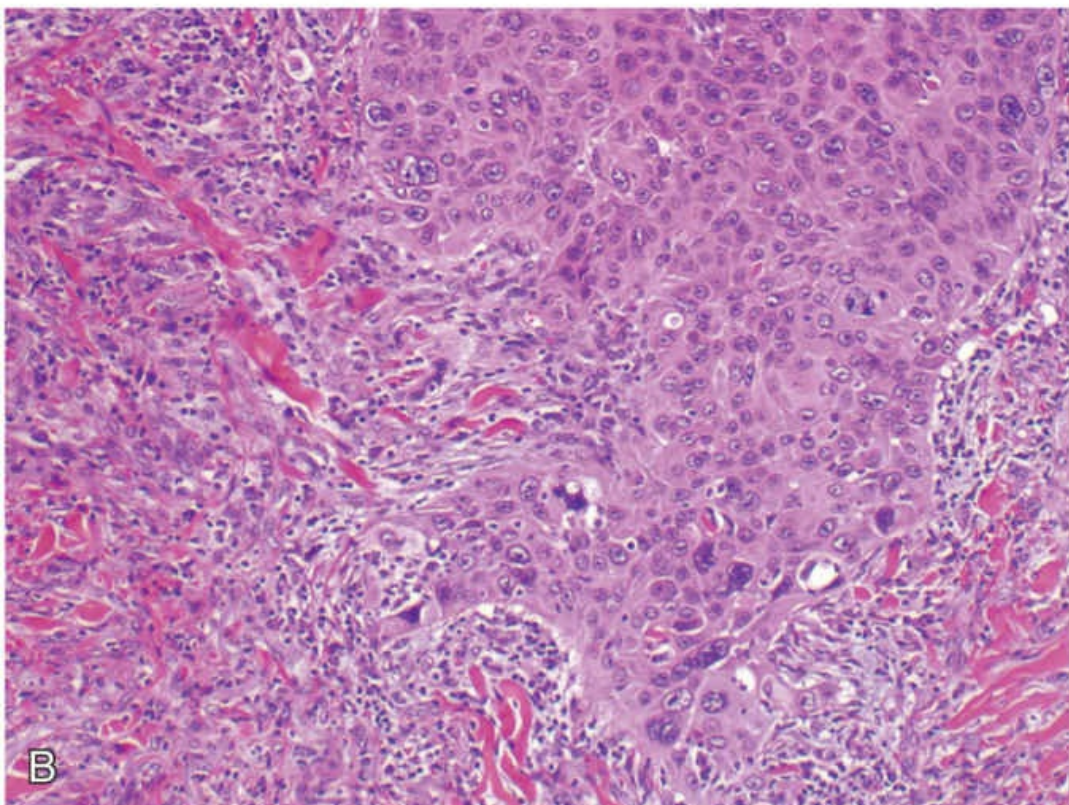
******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

FIGURA 24.16 Carcinoma de células escamosas invasivo. (A) Lesão nodular hiperceratótica localizada na ponta da orelha e associada a metástase para um linfonodo pós-auricular proeminente (*seta*). (B) O tumor invade o tecido frouxo da derme, como projeções de células escamosas atípicas exibindo acantólise.

Características clínicas

Os carcinomas de células escamosas de pele invasivos muitas vezes são descobertos quando pequenos e podem ser excisados. Menos de 1% terá metástase para os linfonodos regionais no momento do diagnóstico. A probabilidade de metástase está relacionada com a espessura da lesão e o grau de invasão subcutâneo. Tumores originados a partir de ceratoses actínicas podem ser localmente agressivos, mas geralmente metastatizam somente após longos períodos de tempo, enquanto aqueles que surgem em cicatrizes de queimadura, úlceras e pele não exposta ao sol frequentemente se comportam de forma mais agressiva. Os carcinomas de células escamosas que surgem em locais internos (orofaringe, pulmão, esôfago, ânus) geralmente são invasivos e agressivos, possivelmente porque (ao contrário da pele) as lesões precoces não são reconhecidas.

Carcinoma de Células Basais

O carcinoma de células basais é um câncer comum, de crescimento lento e que raramente sofre metástases. Apresenta tendência para ocorrer em locais suscetíveis à exposição solar crônica e em indivíduos com pouca pigmentação.

Patogenia

A característica molecular do carcinoma de células basais decorre de mutações funcionais em *PTCH1*, um gene supressor de tumor que regula negativamente a sinalização Hedgehog; portanto, os tumores exibem a ativação constitutiva dessa via de sinalização. A ativação excessiva de Hedgehog, por sua vez, ativa uma série de genes (a jusante) associados ao crescimento e à sobrevivência celular, além de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

outros fenótipos ligados à transformação maligna. No carcinoma de células basais esporádico, as mutações em *PTCH1* apresentam sinais reveladores de dano ao DNA induzido pela radiação UV da luz solar. O papel central do aumento da sinalização de *Hedgehog* no carcinoma de células basais está ainda mais destacado pela síndrome de Gorlin, uma doença autossômica dominante causada por defeitos hereditários em *PTCH1* que está associada ao carcinoma de células basais do tipo familiar.[*] A via Hedgehog é um importante regulador do desenvolvimento embrionário e os pacientes com síndrome de Gorlin, muitas vezes, também manifestam anomalias sutis de desenvolvimento. As mutações no *TP53* causadas por dano induzido pela luz UV também são comuns tanto em tumores familiares como nos esporádicos.

Morfologia

Macroscopicamente, os carcinomas de células basais se manifestam como **pápulas peroladas**, que muitas vezes contêm vasos sanguíneos subepidérmicos dilatados e proeminentes (**telangiectasia)** (Fig. 24.17A). Alguns tumores contêm o pigmento melanina e podem assemelhar-se aos nevos melanocíticos ou ao melanoma. Microscopicamente, as células tumorais se assemelham às células normais da camada basal da epiderme ou a elementos germinativos foliculares. Como eles se originam a partir da epiderme ou do epitélio folicular, então não ocorrem nas superfícies mucosas. Dois padrões comuns são observados: **crescimentos multifocais superficiais**, derivados da epiderme, ou **lesões nodulares** que crescem em direção à porção profunda da derme como cordões ou ninhos de células com basofilia variável e núcleos hipercromáticos, incorporados a uma matriz estromal mucinosa ou fibrosa (Fig. 24.17B). Os núcleos das células tumorais periféricas se alinham na camada mais externa (padrão denominado "*em paliçada*"), que muitas vezes se separa do estroma, criando uma fenda característica (Fig. 24.17C).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

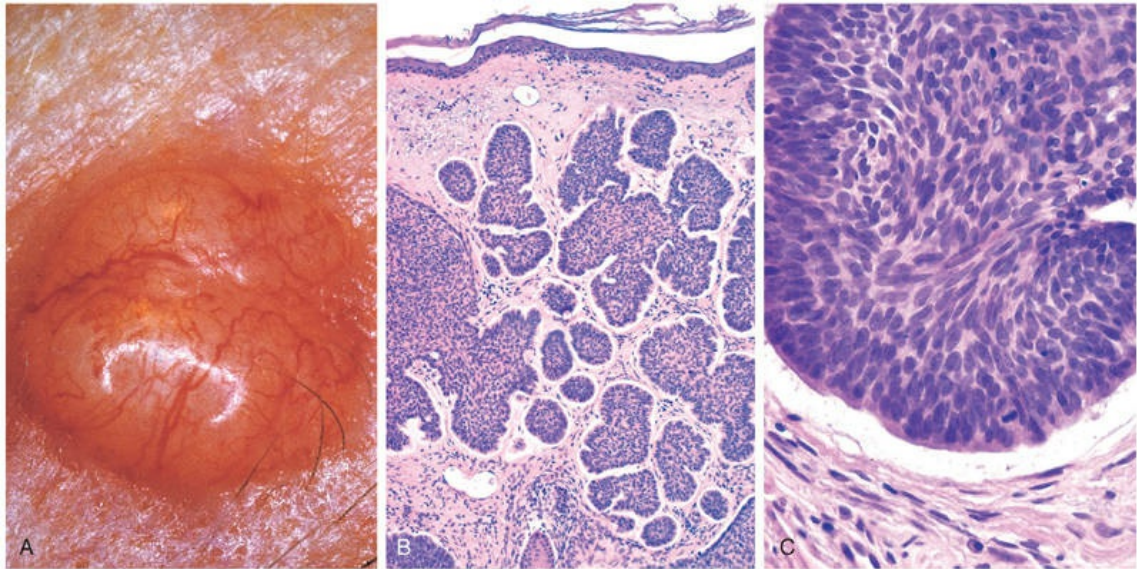



FIGURA 24.17 Carcinoma de células basais. (A) Pápula perolada com superfície lisa associada com vasos telangiectásicos. (B) O tumor é composto por ninhos de células basaloides infiltrando o estroma fibrótico. (C) As células tumorais apresentam citoplasma escasso e pequenos núcleos hipercromáticos dispostos em paliçada na parte externa do ninho. A fenda entre as células tumorais e o estroma é um artefato altamente característico de corte.

Características Clínicas

Estima-se que mais de um milhão de carcinomas de células basais sejam tratados nos Estados Unidos anualmente. Com certeza, o fator de risco mais importante é a exposição solar cumulativa; o carcinoma de células basais é mais comum em regiões quentes do sul dos Estados Unidos, e sua incidência é cerca de 40 vezes maior em locais com clima ensolarado perto do Equador (como a Austrália), quando comparado a regiões do norte da Europa. Determinados tumores são tratados com excisão local, mas aproximadamente 40% dos pacientes desenvolverão outro carcinoma de células basais em um período de 5 anos. As lesões avançadas podem ulcerar; invasão local extensa dos ossos ou seios faciais pode ocorrer após muitos anos de negligência. Metástases são bastante raras. Inibidores da via Hedgehog são usados para tratar localmente tumores avançados ou metastáticos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Resumo

Tumores epidérmicos malignos

- A incidência do carcinoma de células basais e dos carcinomas de células escamosas está fortemente correlacionada com o aumento da exposição solar ao longo da vida.
- Entre os fatores de risco para o carcinoma de células escamosas da pele estão incluídos: pele clara, exposição à luz UV, exposição a substâncias químicas cancerígenas, inflamação cutânea crônica e cicatrização e infecção pelo HPV (no contexto da imunossupressão).
- O carcinoma de células escamosas da pele apresenta potencial para metástase, mas geralmente é reconhecido e excisado antes de fazê-lo.
- O carcinoma de células basais, a neoplasia maligna mais comum em todo o mundo, é um tumor localmente agressivo associado a mutações na via Hedgehog. A ocorrência de metástases é muito rara.

Proliferações Melanocíticas

Nevo Melanocítico

Rigorosamente falando, o termo nevo denota qualquer lesão congênita da pele. No entanto, o nevo melanocítico refere-se a qualquer neoplasia benigna de melanócitos congênita ou adquirida.

Patogenia

Os nevos melanocíticos são neoplasmas benignos causados por mutações somáticas de ganho de função em *BRAF* ou *RAS*. Os nevos são derivados de melanócitos, células produtoras de pigmento com projeções dendríticas que normalmente estão intercaladas entre os

******ebook converter DEMO Watermarks*******

ceratinócitos basais. É sabido que *BRAF* codifica uma cinase serina/treonina, que é um mediador positivo dos sinais de RAS na via da *cinase regulada extracelular* (ERK). Evidências experimentais sugerem que a sinalização BRAF/RAS desregulada induz, inicialmente, proliferação melanocítica, seguida por senescência. Ainda não está esclarecido como esses efeitos opostos são coordenados, mas acredita-se que o "freio" na proliferação proporcionada pela senescência induzida explica porque pouquíssimos nevos se transformam em melanomas. Na verdade, o crescimento e a migração das células névicas, da junção dermoepidérmica para a derme subjacente, são acompanhados por alterações morfológicas, compreendidas como prova de senescência celular (Fig. 24.18). As células superficiais do nevo são maiores e tendem a produzir pigmento melânico e a crescer em ninhos; as células mais profundas do nevo são menores, produzem pouco ou nenhum pigmento e crescem em cordões ou células isoladas. Nas porções mais profundas, essas células do nevo apresentam contornos fusiformes e crescem em fascículos. Esta sequência de alterações morfológicas é de importância diagnóstica, uma vez que estão ausentes dos melanomas.

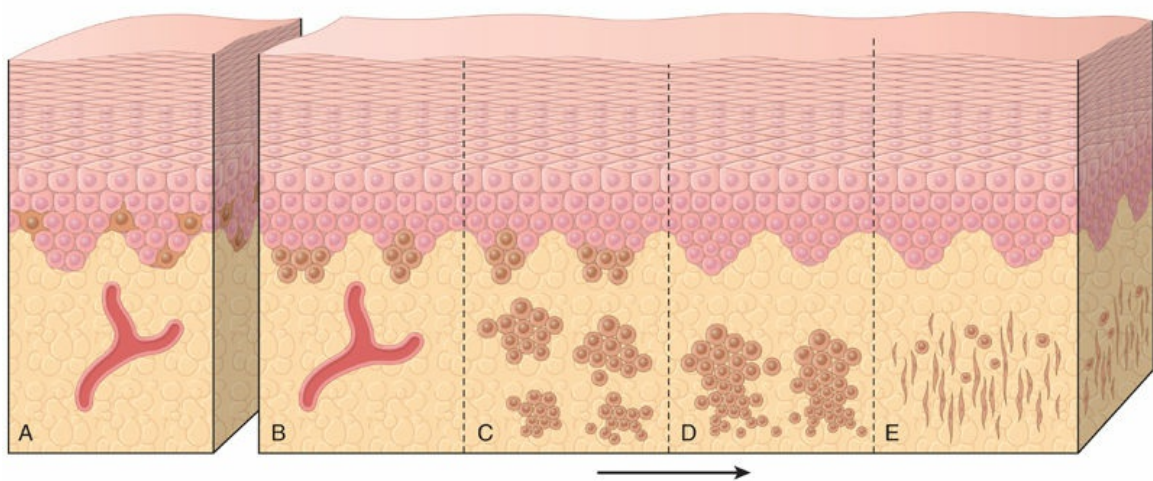



FIGURA 24.18 Possíveis etapas no desenvolvimento do nevo melanocítico. (A) Pele normal exibindo apenas melanócitos difusos. (B) Nevo juncional. (C) Nevo composto. (D) Nevo intradérmico. (E) Nevo intradérmico com extensa senescência celular.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Os nevos melanocíticos comuns são pápulas pequenas (≤ 5 mm de largura) com bordas arredondadas bem definidas, coloração marrom-acastanhada e uniformemente pigmentados (Fig. 24.19A). As lesões iniciais são compostas por células arredondadas a ovais que crescem em "ninhos" ao longo da junção dermoepidérmica. Os núcleos das células névicas são uniformes e arredondados, contendo nucléolos pouco evidentes (inconspícuos) e apresentam pouca ou nenhuma atividade mitótica. As lesões em estágios iniciais são denominadas **nevos juncionais**. Eventualmente, a maioria dos nevos juncionais cresce em direção à derme subjacente como ninhos ou cordões celulares (**nevos compostos**) e nas lesões mais antigas os ninhos epidérmicos podem ser completamente perdidos, formando os **nevos intradérmicos** (Fig. 24.19B).

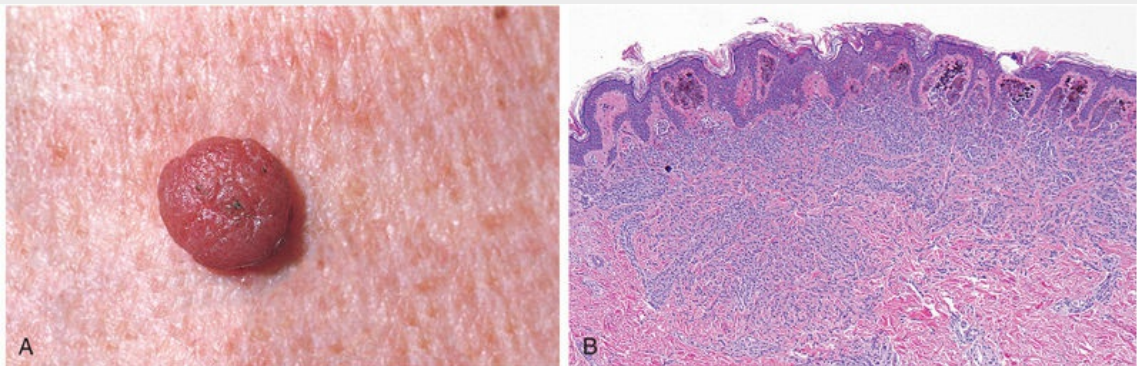



FIGURA 24.19 Nevo melanocítico. (A) Nevos melanocíticos são relativamente pequenos, simétricos e uniformemente pigmentados. (B) Nevo composto por melanócitos que perderam a pigmentação e tornaram-se menores e mais separados à medida que se estendem para a derme – todos os sinais apontam para a natureza benigna da proliferação.

Características Clínicas

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Existem vários tipos de nevos melanocíticos, com aspectos clínicos variados. Apesar de essas lesões geralmente apresentarem preocupação apenas estética, elas podem se tornar irritativas ou parecer um melanoma, necessitando a remoção cirúrgica. Com frequência, os nevos intradérmicos e os compostos são mais elevados do que os juncionais.

Nevos Displásicos

Os nevos displásicos podem ser esporádicos ou familiais. Os últimos são importantes clinicamente, pois identificam indivíduos com risco mais elevado de desenvolver um melanoma. Assim como ocorre com os nevos melanocíticos convencionais, mutações ativadoras em *RAS* ou *BRAF* são comumente encontradas nos nevos displásicos e acredita-se que apresentem um papel patogênico.

Morfologia

Os nevos displásicos são maiores do que a maioria dos nevos adquiridos (frequentemente com mais de 5 mm de diâmetro) e **podem se apresentar em número como centenas** (Fig. 24.20A). Apresentam-se como máculas planas ou placas levemente elevadas, com superfície "áspera", pigmentação variável (variabilidade na pigmentação) e bordas irregulares (Fig. 24.20A, *detalhe*).

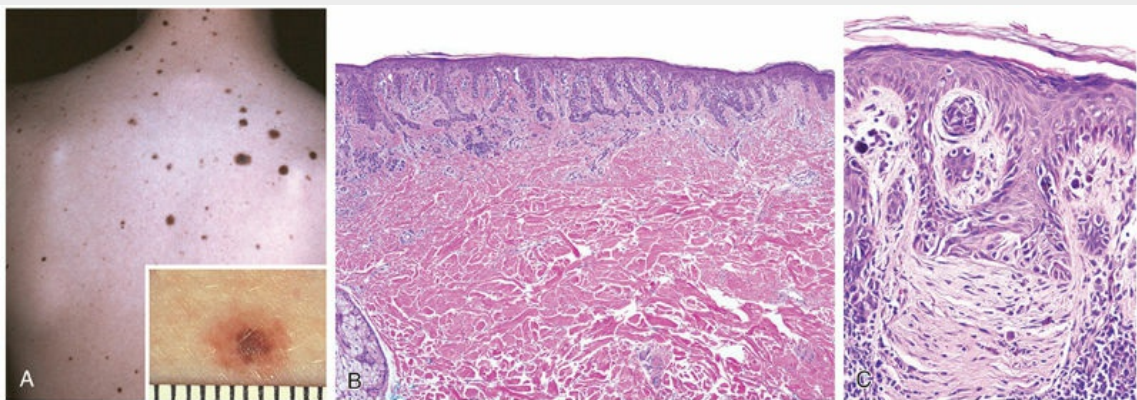



FIGURA 24.20 Nevos displásicos. (A) Numerosos nevos

******ebook converter DEMO Watermarks*******

irregulares nas costas de um paciente com a síndrome do nevo displásico. As lesões geralmente são maiores do que 5 mm de diâmetro e apresentam bordas irregulares e pigmentação variável (*detalhe*). (B) Nevo displásico composto apresentando um componente dérmico central e um "ombro" assimétrico exclusivo de melanócitos juncionais (hiperplasia lentiginosa). O primeiro corresponde à zona central elevada e mais pigmentada em *A* (*detalhe*) e o último corresponde à borda periférica mais achatada e menos pigmentada. (C) Outras características importantes são atipias citológicas (núcleos irregulares e de coloração escura) e bandas paralelas características de fibrose.

Microscopicamente, os nevos displásicos geralmente são nevos compostos que exibem evidência tanto arquiteturais como citológicas de crescimento anormal. Os ninhos de células névicas, dentro da epiderme, podem estar aumentados e exibir fusão anormal ou coalescer com ninhos adjacentes (em pontes). Como parte desse processo, células névicas individuais começam a substituir a camada de células basais normais ao longo da junção dermoepidérmica, produzindo assim a chamada **hiperplasia lentiginosa** (Fig. 24.20B). As atipias citológicas consistem em contornos nucleares irregulares, frequentemente angulados e hipercromáticos (Fig. 24.20B-C). Alterações associadas também ocorrem na derme superficial. Estas consistem em um infiltrado linfocitário escasso, liberação da melanina que é fagocitada por macrófagos dérmicos (incontinência pigmentar) e fibrose linear ao redor dos ninhos de melanócitos epidérmicos. Essas alterações dérmicas são elementos da resposta do hospedeiro contra essas lesões.

Características Clínicas

Ao contrário dos nevos comuns, os nevos displásicos ocorrem tanto nas superfícies corporais protegidas como em locais expostos ao sol. A **síndrome do nevo displásico familial** está fortemente associada ao melanoma; o risco do desenvolvimento de melanoma nos indivíduos afetados é de quase 100%. Em casos esporádicos, apenas os indivíduos com 10 ou mais nevos displásicos parecem apresentar risco aumentado no desenvolvimento do melanoma. A transformação de

******ebook converter DEMO Watermarks*******

nevo displásico em melanoma tem sido documentada, tanto clínica quanto histologicamente. No entanto, esses casos são exceções, pois a maioria dos melanomas surge *de novo* e não a partir de nevos preexistentes. Assim, a probabilidade de qualquer nevo em particular, displásico ou não, transformar-se em melanoma é extremamente baixa, e essas lesões são mais bem observadas como marcadores de risco do melanoma.

Melanoma

O melanoma é menos comum, mas muito mais fatal quando comparado ao carcinoma de células basais ou ao carcinoma de células escamosas. Atualmente, como resultado do aumento da conscientização pública sobre os primeiros sinais do melanoma na pele, a maioria dos melanomas é curada cirurgicamente. Por outro lado, a incidência dessas lesões tem aumentado drasticamente ao longo das últimas décadas, pelo menos em parte como resultado do aumento da exposição solar e pelo aumento das taxas de detecção resultante de uma vigilância rigorosa.

Patogenia

Assim como acontece com outras neoplasias cutâneas, o melanoma é causado, principalmente, por danos ao DNA induzidos pela radiação UV da luz solar, o que leva à aquisição gradual de mutações. A incidência é mais elevada na pele fotoexposta e em locais geográficos como a Austrália, onde a exposição ao sol é alta e grande parte da população apresenta a pele clara. A exposição intermitente, intensa, em uma idade precoce é particularmente prejudicial. A predisposição hereditária também desempenha um papel estimado em 5% a 10% dos casos, como já discutido na síndrome do nevo displásico familial. Por exemplo, as mutações da linhagem germinativa no *locus CDKN2A* (localizado em 9p21) são encontradas em até 40% dos raros indivíduos que sofrem de melanoma familial. Este *locus* complexo codifica dois supressores de tumor: p16, um inibidor da cinase dependente de ciclina que regula a transição de G1-S do ciclo celular pela manutenção da proteína supressora de tumor do retinoblastoma (RB)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

no seu estado ativo; e p14, que aumenta a atividade do supressor tumoral p53 evitando a sua degradação.

As fases-chaves do desenvolvimento do melanoma são marcadas pelo crescimento radial e vertical. A primeira fase reconhecível do desenvolvimento do melanoma constitui na expansão lateral dos melanócitos ao longo da junção dermoepidérmica (hiperplasia lentiginosa e nevo composto lentiginoso; Fig. 24.21A-C). Então, há a progressão para a fase de melanoma *in situ*, que é marcada pelo *crescimento radial* dentro da epiderme, muitas vezes por um período prolongado (Fig. 24.21D). Durante esta fase, as células do melanoma não apresentam a capacidade de invadir e metastatizar. Com o tempo, uma fase de *crescimento vertical sobrevém*, na qual o tumor cresce em direção às camadas dérmicas mais profundas como uma massa expansiva (infiltrativa) e desprovida de maturação celular (Fig. 24.21E). Este evento frequentemente é anunciado pelo desenvolvimento de um nódulo em uma lesão previamente plana e se correlaciona com o surgimento do potencial metastático.

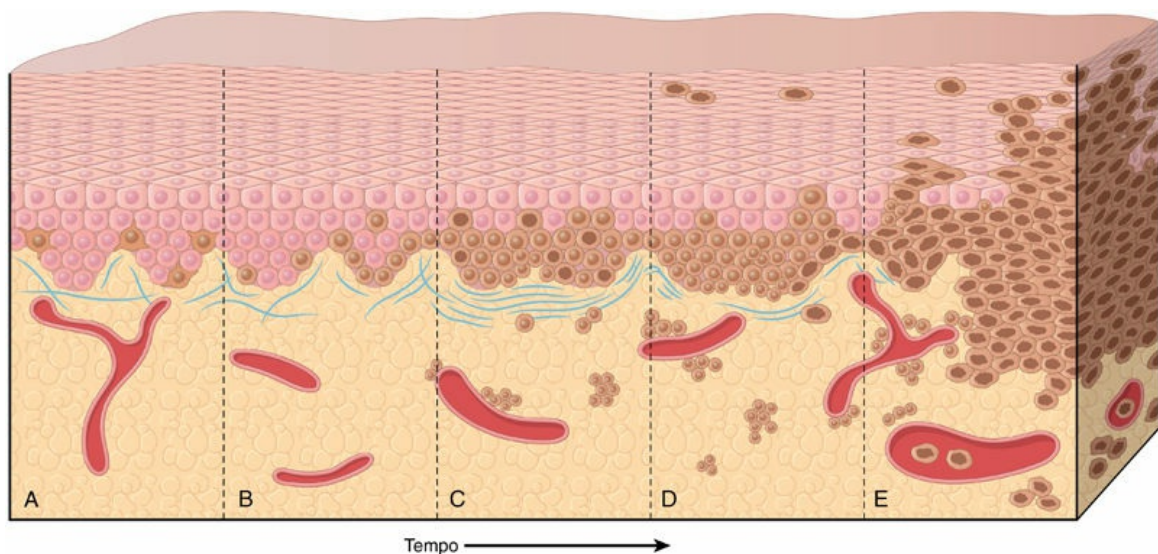



FIGURA 24.21 Possíveis etapas no desenvolvimento do melanoma. (A) Pele normal exibindo apenas melanócitos dispersos. (B) Hiperplasia melanocítica lentiginosa. (C) Nevo composto lentiginoso com arquitetura anormal e características citopatológicas (nevo displásico). (D) Melanoma em estágio inicial ou em fase inicial de crescimento radial (células grandes e escuras na epiderme)

******ebook converter DEMO Watermarks*******

proveniente de um nevo. (E) Melanoma em fase de crescimento vertical com potencial metastático. Observe que nenhum nevo melanocítico precursor é identificado na maioria dos casos de melanoma. Acredita-se que essas lesões se originem *de novo*, talvez utilizando a mesma via.

O sequenciamento do DNA de casos familiares e esporádicos, incluindo casos que parecem ter surgido de nevos benignos, forneceu importantes esclarecimentos sobre a patogenia molecular do melanoma (Fig. 24.22). O evento iniciador parece ser uma mutação ativadora em *BRAF* ou (menos comumente) em *RAS*. Na grande maioria dos casos, isto produz apenas um nevo benigno a menos que outras mutações se sobreponham. O sequenciamento de nevos com características morfológicas "atípicas" sugestivas de melanoma, bem como de melanomas na fase radial de crescimento (melanoma *in situ*), mostrou que eles habitualmente abrigam mutações que ativam a expressão da telomerase, que se propõe servir como antídoto para senescência celular (o destino habitual dos nevos benignos). Com mutações adicionais ou aberrações epigenéticas que conduzem à perda de *CDNK2A* e ao seu supressor de tumores codificado p16, o tumor passa para a fase vertical invasiva de crescimento. Ao longo desta fase cutânea da evolução tumoral, a exposição à radiação UV da luz solar aumenta a carga mutacional e as chances de progressão do tumor. Por fim, com mutações adicionais em genes como os supressores de tumor *TP53* e *PTEN*, o tumor adquire a capacidade de metastatizar. Esta fase é marcada pelo aparecimento de alterações de aneuploidia e número de cópias genômicas, que se somam à heterogeneidade genética do tumor em evolução.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

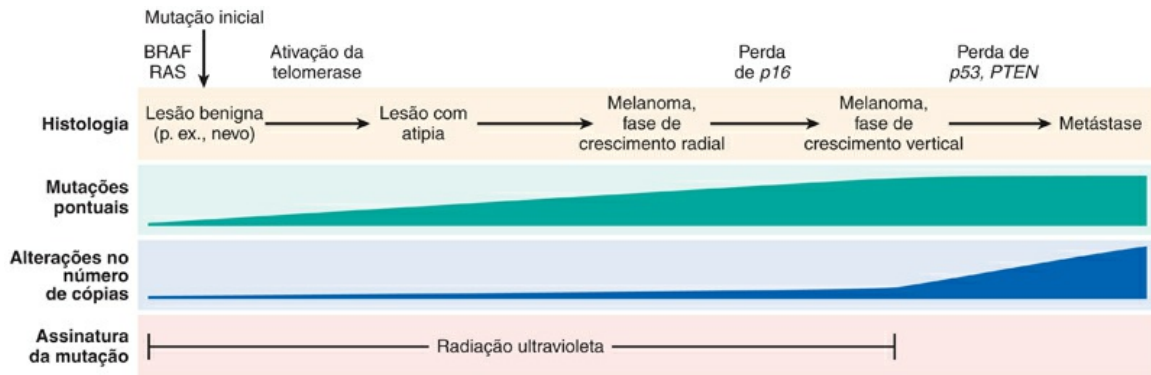



FIGURA 24.22 Evolução molecular de um melanoma cutâneo. As mutações "direcionadoras" mais importantes e a carga mutacional global (mutações pontuais e variações do número de cópias genômicas) em várias fases histológicas da progressão da lesão melanocítica estão indicadas. Observe que, à medida que o tumor se metastatiza para locais internos, os danos ao DNA induzidos pela luz UV que desencadeiam as substituições pontuais cessam e as alterações do número de cópias relacionadas com aneuploidia aumentam.

Por outro lado, os melanomas menos comuns que surgem em locais não fotoexpostos como região acral e mucosas apresentam evolução molecular diferente. A mutação de iniciação mais comum nesses tumores é uma mutação de ganho de função na tirosina cinase do receptor KIT. De forma semelhante, os melanomas que surgem na úvea do globo ocular também apresentam um conjunto distinto de mutações em genes condutores do crescimento celular (*driver genes mutations*), mais notavelmente mutações mutuamente exclusivas que ativam as proteínas ligadoras de GTP, GNAQ ou GNA11.

Além disso, especula-se há muito tempo que os melanomas expressam neoantígenos que estão sujeitos ao reconhecimento pelo sistema imune. Assim, para que o melanoma se desenvolva, as células tumorais devem adquirir a capacidade tanto de suprimir quanto de evadir da resposta imume do hospedeiro. **A importância da evasão imune tem sido comprovada pela resposta de muitos melanomas avançados aos inibidores de pontos de controle (*checkpoint*) imunes, agentes que desencadeiam "ablação" de células T específicas do melanoma, permitindo-lhes atacar o tumor** (descrito mais adiante).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Morfologia

Ao contrário do nevo benigno, os melanomas apresentam **variações evidentes na pigmentação**, incluindo tons de negro, castanho, vermelho, azul-escuro e cinza (Fig. 24.23A). As **bordas são irregulares** e muitas vezes "dentadas". Microscopicamente, as células malignas crescem como ninhos malformados ou células individuais em todas as camadas da epiderme (espalhamento pagetoide) ou nos nódulos dérmicos expansivos; estas constituem as fases de crescimento radial e vertical, respectivamente (Fig. 24.23B-C). É importante observar que os melanomas expansivos superficiais estão frequentemente associados a um infiltrado linfocitário (Fig. 24.23B), uma característica que pode refletir a resposta do hospedeiro aos antígenos específicos do tumor. **A espessura crescente correlaciona-se fortemente com o pior comportamento biológico dos melanomas (denominado espessura de Breslow).** Ao identificar e utilizar estas e outras variáveis em conjunto, é possível estabelecer um prognóstico exato. As células individuais do melanoma geralmente são consideravelmente maiores do que as células névicas. Elas apresentam grandes núcleos com contornos irregulares, cromatina caracteristicamente aglutinada na periferia da membrana nuclear e proeminentes nucléolos eosinofílicos "vermelho cereja" (Fig. 24.23D). Colorações imuno-histoquímicas podem ser úteis na identificação de depósitos metastáticos (Fig. 24.23D, *detalhe*).

******ebook converter DEMO Watermarks*******

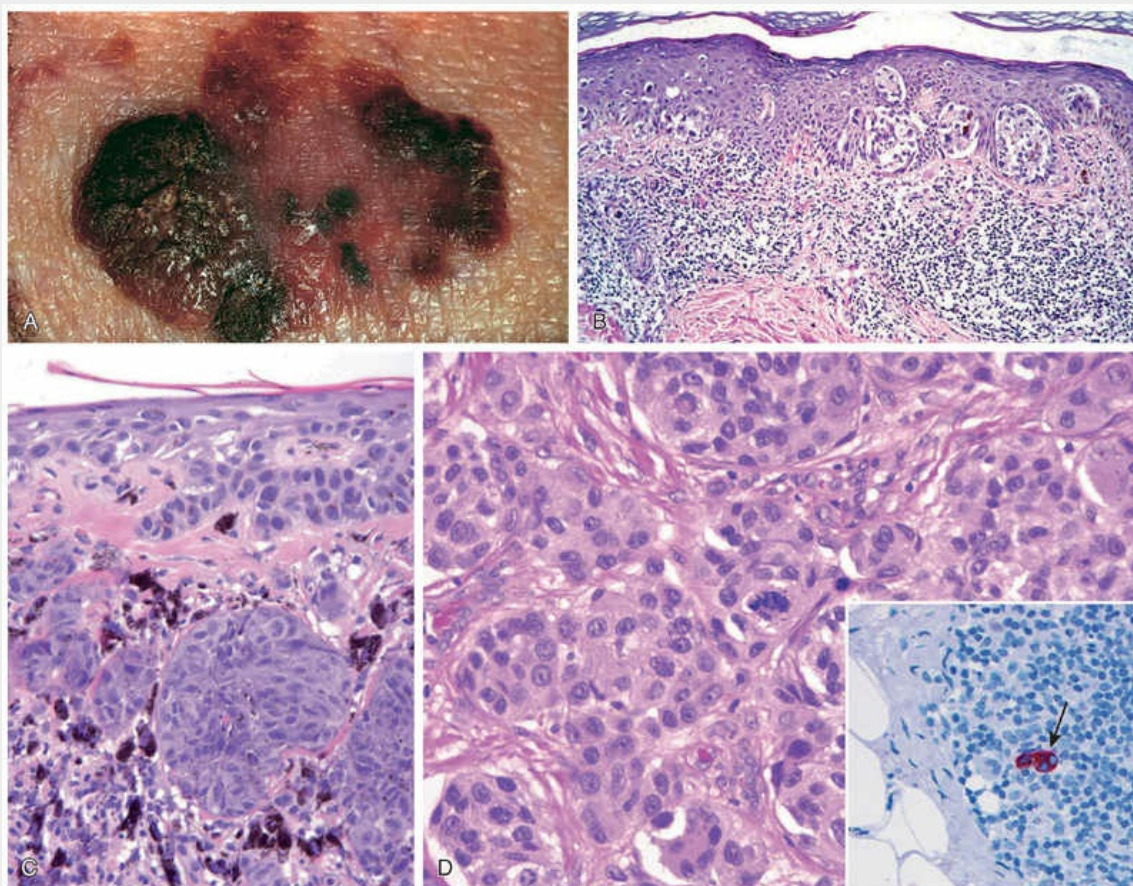



FIGURA 24.23 Melanoma. (A) As lesões tendem a ser maiores que os nevos, com contornos e pigmentações variáveis. As áreas maculares indicam crescimento superficial inicial (crescimento radial), enquanto áreas elevadas indicam, com frequência, invasão dérmica (crescimento vertical). (B) Fase de crescimento radial, com propagação de ninhos e células individuais do melanoma dentro da epiderme. (C) Fase de crescimento vertical, com agregados nodulares de células tumorais infiltrativas no interior da derme. (D) Células do melanoma apresentando núcleos hipercromáticos, de tamanho e formas variáveis, e com nucléolos proeminentes. (Figura de mitose atípica está presente no centro desse campo). O *detalhe* exibe um linfonodo sentinela contendo um pequeno grupo de células do melanoma metastático (*seta*), detectado pela coloração para o marcador melanocítico HMB-45.

Características Clínicas

Embora a maioria dessas lesões se origine na pele, elas podem ocorrer em superfícies da mucosa oral e anogenital, no esôfago, nas meninges e nos olhos. A discussão a seguir se aplica aos melanomas cutâneos.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os melanomas da pele geralmente são assintomáticos, embora o prurido possa ser a manifestação inicial. *O sinal clínico mais importante é a alteração na cor ou no tamanho de uma lesão pigmentada.* Os principais sinais clínicos de alerta são:

1. Aumento rápido de um nevo preexistente
2. Coceira ou dor na lesão
3. Desenvolvimento de uma nova lesão pigmentada durante a vida adulta
4. Irregularidades nas bordas de uma lesão pigmentada
5. Variação de cor dentro de uma lesão pigmentada

Esses princípios expressos são chamados "ABCs" do melanoma: *a*ssimetria, *b*orda, *c*or, *d*iâmetro e *e*volução (alteração de um nevo existente). É extremamente importante reconhecer os melanomas e intervir o mais rápido possível. A grande maioria das lesões superficiais é curável por meio de excisão cirúrgica, enquanto o melanoma metastático apresenta um prognóstico muito ruim.

A probabilidade de metástase é prevista pela medição da profundidade da invasão em milímetros, do nódulo da fase de crescimento vertical* até o topo das células da camada granular da epiderme sobrejacente (espessura de Breslow). O risco de metástases também é aumentado nos tumores com alta taxa mitótica e naqueles que não conseguem induzir resposta imune local. Quando ocorrem metástases, não somente os linfonodos regionais estão envolvidos, mas também fígado, pulmões, cérebro e praticamente qualquer outro local que possa sofrer disseminação hematogênica. A biópsia do linfonodo sentinela (o primeiro linfonodo de drenagem de um melanoma primário) no momento da cirurgia fornece informações adicionais sobre a agressividade biológica do tumor.

Agentes que inibem seletivamente *BRAF* mutante e KIT produziram respostas extraordinárias em pacientes com tumores metastáticos com mutações de *BRAF* e *KIT*, respectivamente, um desenvolvimento encorajador para uma doença previamente desesperadora. Mais recentemente, foi demonstrado que os inibidores de controle imune

******ebook converter DEMO Watermarks*******

são eficazes na estabilização da doença metastática e, em alguns casos, provocam regressão tumoral notável e até mesmo remissões clínicas. Os inibidores do ponto de verificação imunológico são anticorpos que interferem na função de proteínas encontradas na superfície dos linfócitos T que anulam a resposta das células T citotóxicas. Ao bloquear estas vias, os inibidores de ponto de controle reativam a resposta da célula T do hospedeiro, que do outro modo é mantida a distância. Atualmente, os esforços estão focados em aproveitar esses sucessos e usar combinações de diferentes inibidores de ponto de controle, bem como inibidores de ponto de controle (*checkpoint*) juntamente com outras terapias-alvo, como inibidores de *BRAF*.

Resumo

Lesões melanocíticas: benignas e malignas

- A maioria dos *nevos melanocíticos* apresenta mutações ativadoras em *BRAF* e, menos frequentemente, em *NRAS*, mas a maioria deles nunca sofre transformação maligna.
- A maioria dos *nevos displásicos esporádicos* é considerada marcador de risco dos melanomas, em vez de lesões potencialmente malignas. Os nevos displásicos são caracterizados por atipias citológicas e distúrbio arquitetural.
- O *melanoma* é um tumor maligno altamente agressivo; tumores com apenas alguns milímetros de espessura podem originar metástases potencialmente fatais.
- Na maioria dos casos, o melanoma progride de forma intraepitelial (*in situ*) para uma forma invasiva (dérmica). As características do tumor dérmico, como a profundidade de invasão e a atividade mitótica, se correlacionam com a sobrevida.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Leituras sugeridas

Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Ann Rev Pathol*. 2014;9:239. [Uma classificação modificada do melanoma com base nas características clínicas e genéticas. Tais esquemas de classificação molecular são fundamentais para o progresso na terapia direcionada.]

Cancer Genome Atlas Network Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell*. 2015;161:1681. [Um estudo genômico do melanoma cutâneo que destaca os diferentes subtipos moleculares e vias patogênicas comuns.]

Elder DE. Dysplastic nevi: an update. *Histopathology*. 2010;56:112. [Uma apresentação equilibrada da histologia e patogenia dos nevos displásicos e sua relação com o melanoma.]

Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Ver Cancer*. 2008;8:743. [Uma revisão sucinta da epidemiologia, apresentação clínica, patogenia molecular e novas opções de tratamento do carcinoma basocelular.]

Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496. [Uma discussão sobre a patogenia, as características clínicas e as opções de tratamento direcionadas à psoríase.]

Ratushny V, Gober MD, Hick R, et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 2012;122:464. [Modelos da carcinogênese epidérmica humana indicam que mutações múltiplas em vias especificas são necessárias para a transformação maligna.]

Ujiie H, Shibaki A, Nishie W, et al. What's new in bullous pemphigoid. *J Dermatol*. 2010;37:194. [Uma revisão da patogenia do penfigoide bolhoso.]

Wargo JA, Cooper ZA, Flaherty KT. Universes collide: combiningimmunotherapy with targeted therapy for cancer. *Cancer Discov*. 2014;4:1377. [Uma apresentação das vias de sinalização do melanoma com intervenções terapêuticas e o papel do sistema imune.]

Yokoyama T, Amagai M. Immune dysregulation of pemphigus in humans and mice. *J Dermatol*. 2010;37:205. [Uma revisão dos distúrbios imunológicos que apresentam pênfigo subjacente.]

As contribuições do Dr. George Murphy para este capítulo em edições anteriores deste livro são reconhecidas com gratidão.

[*] *Nota da Revisão Científica*: Outras nomenclaturas podem ser empregadas para o colágeno do tipo XVII, tais como: antígeno 180 do penfigoide bolhoso – PB180 ou PBAG2.

[*] *Nota da Revisão Científica*: A palavra *actinismo* consiste na propriedade que os raios solares possuem de agir ou transformar quimicamente determinados elementos ou substâncias.

[*] *Nota da Revisão Científica*: A síndrome de Gorlin apresenta outras denominações, tais como *síndrome do carcinoma basocelular nevoide* e *síndrome do nevo basocelular*.

[*] *Nota da Revisão Científica*: Ou seja, a partir das células tumorais mais profundas na derme.

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Índice

Páginas seguidas de q, t ou f referem-se a quadros, tabelas ou figuras, respectivamente

A

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

B

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

C

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Coagulação
cascata fibrinolítica na, 106f
em laboratório *versus in vivo*, 104, 104f
inadequada, 97
normal, 485

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

D

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

E

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

F

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

G

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

H

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

I

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

J

******ebook converter DEMO Watermarks*******

K

L

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

M

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

N

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

O

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

P

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Q

R

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

S

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

U

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

V

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

X

Y

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Z

******ebook converter DEMO Watermarks*******

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Robbins & Cotran Fundamentos de Patologia

Mitchell, Richard N

9788535286519
896 páginas

Compre agora e leia

Esta edição, que oferece acesso rápido e fácil aos fatos econceitos mais importantes da patologia, refi na os conceitoschavee os princípios de patologia de forma condensada,o que torna o seu tamanho a referência perfeita para umarápida consulta com um só olhar!• Revisão para os exames com conteúdo que destaca omaterial mais importante da edição atual de Robbins &Cotran – Fundamentos de Patologia.• Acesso fácil às informações com um conteúdo que seguefi elmente o sumário da atual

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Patologia Geral

Paz Danezi Felin, Izabela

9788535284034

456 páginas

Compre agora e leia

A aprendizagem da patologia é de extrema importância para a formação da basede conhecimento no campo da saúde. Com o objetivo de ajudar neste processode aprendizagem e incorporar uma rica ferramenta de estudo, foi projetado o livroPatologia Geral em Mapas Conceituais.Esta obra abrange as noções morfológicas e os mecanismos fisiopatológicos dasdoenças, correlacionando diversas ciências básicas, com foco na anatomia patológicae nas correlações clinicopatológicas, em um conceito inovador de diagramação emmapas conceituais.

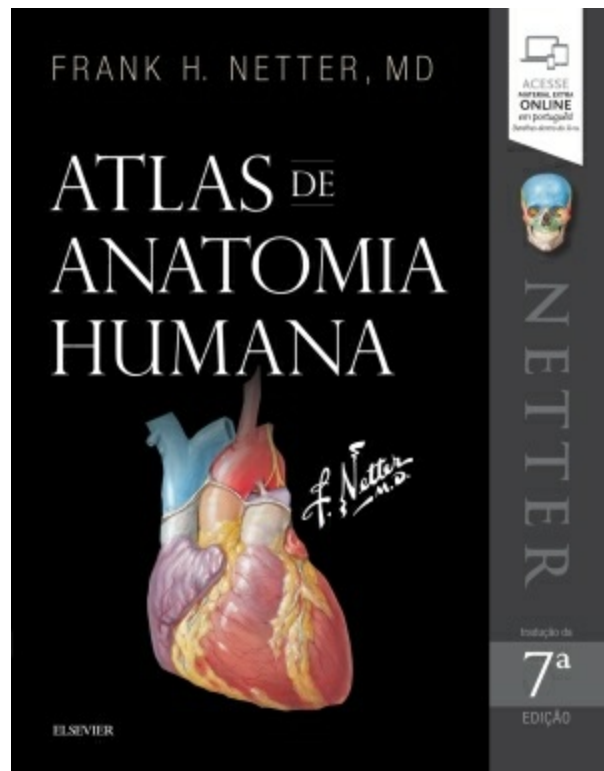
******ebook converter DEMO Watermarks*******

Os conteúdos programáticos foram organizados de maneira dinâmica,esquemática, com linguagem simples, a fim de facilitar o estudo e a compreensão dosdiversos temas da Patologia Geral. Cada capítulo contém uma abordagem teórico-práticacom utilização de mapas conceituais e uma abordagem prática com 300 imagens.Todo o material foi cuidadosamente confeccionado, selecionado e organizado para comporeste instrumento didático que deverá orientar e apoiar os estudos discutidos em ambienteacadêmico. Domine a patologia geral com esta indispensável bibliografia para todos osdiscentes e docentes da área da saúde.

Compre agora e leia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

permanecer saudável, ao mesmo tempo em que as informações de apoio e os exemplos são detalhados com tamanho de fonte menor e destacados em lilás. Novidades da 13ª edição: Tabela de referência rápida de valores laboratoriais padrão no final do livro; Acréscimo do número de figuras, correlações clínicas e mecanismos moleculares e celulares importantes para a medicina clínica; Conteúdo online em português do Student Consult, que oferece uma experiência digital aprimorada: banco de imagens, referências, perguntas e respostas e animações; Acesso à maneira mais inovadora, simples, objetiva e visual de aprender fisiologia em 3D, o Homem Virtual.

Compre agora e leia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Netter - Atlas de Anatomia Humana

H. Netter, Frank

9788535291032

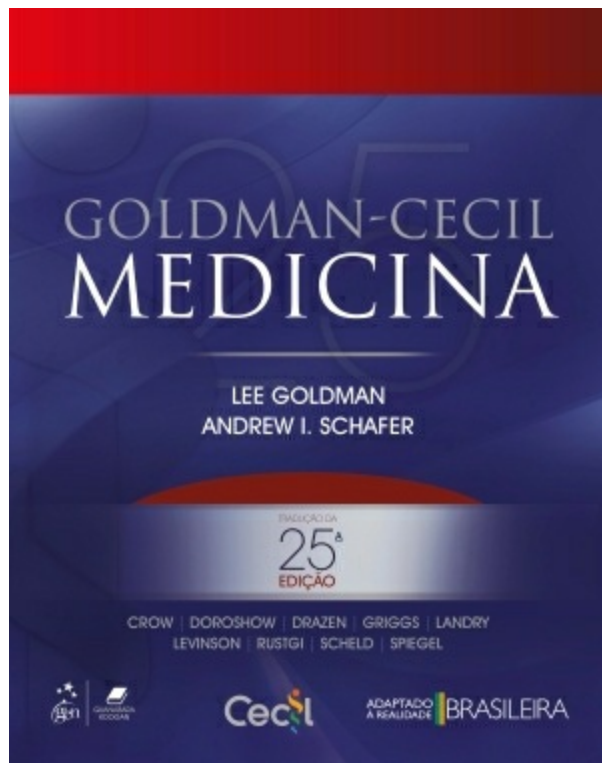
672 páginas

Compre agora e leia

O único atlas de Anatomia ilustrado por médicos. Com quase 100 ilustrações e atualizado a partir das solicitações de estudantes e profissionais, Netter Atlas de Anatomia Humana traz visões aprimoradas e claras do corpo humano com uma perspectiva clínica. Novidades: Nova seção Visão Geral dos Sistemas, inteiro da anatomia da superfície, vasos, nervos e vasos linfáticos; Mais de 25 novas ilustrações do Carlos A. G. Machado, incluindo as lâminas fasciais clinicamente importantes do pescoço, veias profundas da perna, bolsas do quadril, vasculatura da próstata

******ebook converter DEMO Watermarks*******

e áreas de difícil visualização, como a fossa infratemporal; Ao final de cada seção, novas Tabelas de Músculos com resumos rápidos, organizados por sistema de corpo e indicam onde visualizar melhor as principais estruturas nas placas ilustradas; Mais de 50 novas imagens radiológicas; Terminologia atualizada baseada no padrão anatômico internacional, Terminologia Anatômica, incluindo epônimos clínicos comuns; Conteúdo online com perguntas e respostas, animações e outros itens no Student Consult em português.

Compre agora e leia

******ebook converter DEMO Watermarks*******

Goldman-Cecil Medicina

Goldman, Lee

9788535289947

3112 páginas

[Compre agora e leia]

A fonte mais influente do mundo sobre medicina interna. Goldman-Cecil Medicina apresenta orientação definitiva e imparcial sobre avaliação e abordagem de todas as condições clínicas da medicina moderna por meio de conteúdo adaptado à realidade brasileira. Com acesso a atualizações contínuas, disponíveis em inglês e online, o livro se torna a fonte mais rápida de consulta por conter todas as respostas clínicas confiáveis e mais recentes de que você precisa. E não para por aí! Além disso, o material traz: • Dados epidemiológicos, estatísticas, demografia e

******ebook converter DEMO Watermarks*******

informações atualizadas sobre a saúde no Brasil, contribuídos por centenas de renomados colaboradores brasileiros e coordenados pelo Dr. Milton de Arruda Martins, MD; • Texto objetivo, prático e em alto padrão com recursos fáceis de usar, incluindo fluxogramas e quadros de tratamento; • Novos capítulos sobre saúde global, biologia e genética do câncer e microbioma humano; • Acesso a atualizações contínuas do conteúdo, em inglês, feitas pelo editor Lee Goldman, MD – que analisa exaustivamente publicações de medicina interna e especialidades –, garantindo que o material online reflita as últimas diretrizes, traduzindo essa evidência para o tratamento; • Recursos complementares online incluem figuras, tabelas, sons cardíacos e pulmonares, tratamento e abordagem de algoritmos, referências totalmente integradas e milhares de ilustrações e fotografias coloridas; • As mais recentes diretrizes clínicas com base em evidência atualizada que ajudam o leitor a chegar

******ebook converter DEMO Watermarks*******

a um diagnóstico definitivo e a criar o melhor plano de tratamento possível; e • Abrangência do assunto com foco nos últimos desenvolvimentos em Biologia, incluindo as especificidades do diagnóstico atual, a terapia e as doses de medicação. ?

Compre agora e leia

******ebook converter DEMO Watermarks*******